

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Maria Štrbić

**OBOLJELI OD RAKA ENDOMETRIJA U KBC-U SPLIT
TIJEKOM PETOGODIŠNJEG RAZDOBLJA I NJIHOVO
PREŽIVLJENJE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2018./2019.

Mentor:

Prof. prim. dr. sc. Deni Karelović, dr. med.

Split, srpanj 2019.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Maria Štrbić

**OBOLJELI OD RAKA ENDOMETRIJA U KBC-U SPLIT
TIJEKOM PETOGODIŠNJEG RAZDOBLJA I NJIHOVO
PREŽIVLJENJE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2018./2019.

Mentor:

Prof. prim. dr. sc. Deni Karelović, dr. med.

Split, srpanj 2019.

1. UVOD	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA	2
1.2. HISTOLOGIJA ENDOMETRIJA	2
1.3. ETIOPATOGENEZA.....	3
1.4. PATOLOGIJA I KLASIFIKACIJA	4
1.4.1. Karcinomi endometrija	4
1.4.2. Sarkomi maternice	7
1.4.2.1. Endometrijski stromalni sarkomi	8
1.4.2.2. Loše diferencirani / nediferencirani sarkom maternice	8
1.4.2.3. Adenosarkom	9
1.4.2.4. Karcinosarkom (maligni miješani Müllerov tumor)	9
1.4.3. FIGO klasifikacija karcinoma endometrija.....	9
1.4.4. FIGO klasifikacija sarkoma	10
1.5. KLINIČKA SLIKA	11
1.6. DIJAGNOZA.....	12
1.7. LIJEČENJE	12
1.8. PROGNOZA	13
1.8.1. Karcinomi endometrija	13
1.8.2. Sarkomi maternice	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	15
3. MATERIJALI I METODE	17
3.1. USTROJ STUDIJE.....	18
3.2. ISPITANICI.....	18
3.3. METODE.....	18
3.4. STATISTIČKE METODE	18
4. REZULTATI.....	19
4.1. POJAVNOST OBOLJELIH PO GODINAMA	20

4.2. DOB OBOLJELIH PACIJENTICA	21
4.3. PRIKAZ PACIJENTICA PREMA PATOHISTOLOŠKOM NALAZU	22
4.4. ZAHVAĆENOST LIMFNIH ČVOROVA	23
4.5. LIMFOKAPILARNA INVAZIJA	23
4.6. PRIKAZ PACIJENTICA PREMA FIGO STADIJU	24
4.7. GRADUS TUMORA	24
4.8. ŠEĆERNA BOLEST	25
4.9. HIPERTENZIJA	25
4.10. METRORAGIJA	26
4.11. PARITET	26
4.12. DIJAGNOSTIKA	27
4.13. LIJEČENJE	28
4.14. PRIKAZ PACIJENTICA PREMA PREŽIVLJENJU	29
4.14.1. Karcinomi endometrija	29
4.14.2. Sarkomi (nediferencirani endometrijski sarkom i adenosarkom)	35
4.14.3. Karcinosarkom	35
5. RASPRAVA	36
6. ZAKLJUČCI	43
7. LITERATURA	45
8. SAŽETAK	54
9. SUMMARY	56
10. ŽIVOTOPIS	58

Zahvaljujem mentoru prof. prim. dr. sc. Deniju Kareloviću na strpljenju i stručnoj pomoći tijekom izrade diplomskog rada. Hvala prof. dr. sc. Eduardu Vrdoljaku na mogućnosti korištenja podataka Klinike za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split. Zahvaljujem obitelji i prijateljima na potpori.

1.UVOD

1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Rak je značajan javnozdravstveni problem stanovništva Hrvatske. Pet najčešćih sijela raka u žena: dojka (25 %), kolon (9 %), traheja, bronh i pluća (8 %), tijelo maternice (6 %) i rektum, rektosigma i anus (5 %), čine 53 % novih slučajeva raka u žena (1).

Rak trupa maternice općeniti je naziv za rak koji se pojavljuje u maternici, isključujući rak vrata maternice. Histopatološki dijeli se na karcinome endometrija i sarkome maternice (2).

Karcinom endometrija najčešći je maligni tumor ženskog spolnog sustava. Pojavljuje se u više od 95 % slučajeva svih tumora maternice (3). Endometrioidni karcinom je najčešći epitelni tumor maternice (4). Samo 5 % slučajeva javlja se u žena mlađih od 40 godina. Oko 25 % slučajeva otkrije se u premenopauzalnom razdoblju. Najveći broj pronalazi se u dobi od 50. do 65. godine života. Incidencija raka endometrija u porastu je vjerojatno zbog produženja ljudskog vijeka, povećane izloženosti predisponirajućim čimbenicima i poboljšanja dijagnostičkih postupaka (5). U Hrvatskoj je 2013. godine oboljelo 597 žena, odnosno 26,9/100 000 (6), a 2016. godine 694 žene, odnosno 32,1/100 000 (1).

Sarkomi maternice čine 3-7 % svih tumora maternice (7). Najčešće se javljaju od 40. do 60. godine života (8). U usporedbi s endometrijskim karcinomima izuzetno su zloćudne naravi i prognoza tih bolesnica je loša (9).

1.2. HISTOLOGIJA ENDOMETRIJA

Sluznica maternice (lat. *endometrium*) usko je srasla s mišićnim slojem i u potpunosti obavija materijšte. Sastoji se od epitela i veziva (lat. *lamina propria*). Epitel čine jednoslojne žljezdane i cilindrične stanice s trepetljikama. U vezivu se nalaze fibroblasti, amorfna osnovna tvar i tubulozne žlijezde (lat. *glandulae uterinae*), te leukociti, limfociti i mezenhimne stanice. Sluznica u vrijeme spolne zrelosti podložna je cikličkim promjenama i dijeli se na: površinski ili funkcionalni (lat. *stratum functionale*) te dublji ili bazalni (lat. *stratum basale*) sloj. Funkcionalni sloj sastoji se od kompaktnog (lat. *zona compacta*) i spongioznog dijela (lat. *zona spongiosa*), koji se za vrijeme menstruacije ljušti (lat. *desquamatio*), a nakon toga se obnavlja iz bazalnog sloja i žlijezda (10).

1.3. ETIOPATOGENEZA

Rak endometrija nastaje iz tkiva koje je hormonski osjetljivo, raste i diferencira se ovisno o djelovanju estrogena i progesterona (11). Internacionalne usporedbe otkrivaju varijacije u incidenciji: najveća pojavnost zabilježena je u Sjevernoj Americi i sjevernoj Europi, srednja pojavnost u istočnoj Europi i Južnoj Americi, dok je najniža pojavnost u Aziji i Africi. Moguće je da ove varijacije odražavaju razlike u distribuciji rizičnih čimbenika (12). Epidemiološke studije pokazuju povišen rizik obolijevanja među premenopauzalnim i postmenopauzalnim ženama koje imaju povišene plazmatske koncentracije androstendiona i testosterona, te među postmenopauzalnim ženama koje su izložene povišenim razinama estrona i estradiola. Ova povezanost može biti objašnjena hipotezom “neoponiranog djelovanja estrogena“, koja pretpostavlja da se rak endometrija razvija kao rezultat mitogenog djelovanja estrogena, onda kada je insuficijentno djelovanje progesterona (13).

U rizične faktore za karcinome endometrija ubrajaju se: neoponirana estrogenska terapija, rana menarha, kasna menopauza, terapija tamoksifenom, nuliparitet, infertilitet, anovulacije, sindrom policističnih jajnika. Dodatni faktori rizika su: starija životna dob, pretilost, hipertenzija i šećerna bolest (14). Otprilike 2-5 % endometrijskih tumora je nasljedno. Hereditarni nepolipozni karcinom kolona (HNPCC), znan i kao Lynchov sindrom, je autosomno-dominantni nasljedni poremećaj koji povećava sklonost obolijevanju od različitih tumora (15). Povišen je rizik obolijevanja od kolorektalnog, endometrijskog i ovarijskog tumora (16). Uzrokovan je poremećajem gena za popravak DNA (15).

Protektivni čimbenici za karcinom endometrija su: multiparitet, kombinirana peroralna kontracepcija, starija dob pri zadnjem porodu, pušenje (17, 18).

Sarkomi maternice karakterizirani su dijagnozom u ranijoj dobi, lošom prognozom, većom učestalošću kod žena crne nego kod bijele rase, ali etiologija je slabo razjašnjena. Značajni rizični čimbenici uključuju: pretilost, šećernu bolest, ranu menarhu, primjenu estrogena i progestina u menopauzi, oralnu kontracepciju i primjenu tamoksifena (19). Prethodna radioterapija zdjelice posebice je povezana s karcinosarkomima i nediferenciranim sarkomima koji se javljaju u ranijoj dobi od sarkoma koji nastaju de novo (20). Patogeneza endometrijskih stromalnih sarkoma povezuje se s kromosomskim preuređivanjima, gubitkom heterozigotnosti tumorsupresorskih gena i deregulacijom WTN signalnog puta (21).

Protektivni čimbenici za sarkome endometrija su: pušenje i multiparitet (19).

1.4. PATOLOGIJA I KLASIFIKACIJA

1.4.1. Karcinomi endometrija

Prema Bokhmanovom modelu patogeneze karcinomi endometrija dijele se u dvije skupine: tip 1- estrogen ovisni i tip 2- estrogen neovisni, kako je i prikazano u tablici 1. (22, 23). Tip 1 očituje se kao endometrioidni (G1, G2), ponekad mucinozni tip, rijetko sa žarištima skvamozne diferencijacije. Kod tipa 2 obično se dijagnosticira serozni karcinom, karcinom svijetlih stanica ili endometrioidni (G3) (22, 24). Gotovo 80 % karcinoma endometrija pripada adenokarcinomima endometrioidnoga tipa, koji je ovisno o stupnju zrelosti sličan proliferativnome endometriju (25).

Tablica 1. Patogenetski tipovi karcinoma endometrija po Bokhmanu

	TIP 1	TIP 2
Trajanje simptoma	Većinom dugo	Većinom kratko
Invazija miometrija	Često površno	Često duboko
Niski gradus (G1+G2)	79,9 %	34,3 %
Visoki gradus (G3)	20,1 %	65,7 %
Osjetljivost na progesteron	Visoka	Niska
Menstrualna funkcija	Anovulatorna krvarenja	Normalna
Reproduktivna funkcija	Česta infertilnost	Normalna
Početak menopauze	Često iza 50. godine	Često prije 50.godine
Okolni endometrij	Hiperplastičan	Atrofičan
Pretilost	Prisutna	Nije prisutna
Hipertenzija	Povezana s pretilošću i/ili šećernom bolešću	Nije prisutna ili nije povezana s pretilošću i /ili šećernom bolešću
Šećerna bolest	Prisutna	Nije prisutna
Mutacija	PTEN	TP53
Prognoza	Povoljna	Nepovoljna

Histološka klasifikacija karcinoma endometrija provodi se prema uputama WHO (engl. World Health Organization), kako je i prikazano u tablici 2. (26, 27).

Tablica 2. Histološka klasifikacija karcinoma endometrija prema WHO

HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA KARCINOMA ENDOMETRIJA	
I.	Endometrioidni adenokarcinom
a.	S pločastom diferencijacijom
b.	Viloglandularni
c.	Cilijarni
d.	Sekretorni
II.	Serozni karcinom
III.	Karcinom svijetlih stanica (klarocelularni)
IV.	Mucinozni karcinom
V.	Pločasti karcinom (skvamozni)
VI.	Miješani tipovi karcinoma
VII.	Nediferencirani karcinomi

Varijanta s pločastom diferencijacijom. 20-50 % endometrioidnih adenokarcinoma sadrži različite količine neoplastičnog epitela s pločastom diferencijacijom. Iako razlikovanje endometrioidnih adenokarcinoma s i bez pločaste diferencijacije nije klinički značajno, prepoznavanje pločaste diferencijacije je nužno, zato što takvi pločasti elementi ne bi trebali biti tumačeni kao dio solidne komponente koja povisuje gradus endometrioidnog adenokarcinoma (28, 29).

Viloglandularna varijanta. Ova varijanta druga je po učestalosti. Obično je prisutna u endometrioidnim adenokarcinomima niskog gradusa. Obilježena je papilarnim bujanjem epitela i nježnom fibrovaskularnom stromom resica. Ove karakteristike u suprotnosti su s kompleksnijom papilarnom arhitekturom koja je tipičnija za serozni i karcinom svijetlih stanica.

Cilijarna varijanta. Iako se cilijarne stanice povremeno nađu u mnogim endometrioidnim adenokarcinomima, dijagnoza cilijarne varijante postavlja se samo kada cilijarne stanice čine većinu stanica. Ovo je rijetka varijanta.

Sekretorna varijanta. Ova varijanta ima minimalnu nuklearnu atipiju i izrazito dobru prognozu (28).

Serozni karcinom. Histopatološki je većinom karakteriziran papilarnom arhitekturom. Papile imaju široku fibrovaskularnu srž, a jezgre su slabo diferencirane. Ovaj tumor ima sklonost dubokoj miometralnoj invaziji i širenju u limfne čvorove, pa zbog toga pacijenti u vrijeme dijagnoze većinom imaju tumor proširen ekstrauterino. Povrat bolesti je čest, a prognoza veoma loša (28, 30, 31, 32).

Karcinom svijetlih stanica. Manje je čest od seroznog karcinoma. Pojavljuju se većinom kod iste populacije, predominantno kod starijih žena. Pacijentice s ovim karcinomom uglavnom se dijagnosticiraju u uznapredovalim stadijima. Iako je prognoza loša, one koje imaju tumor ograničen na tijelo maternice imaju bolju prognozu od pacijentica oboljelih od seroznog karcinoma istog stadija (28, 33, 34).

Mucinozni karcinom. Rijedak je tip endometrijskog karcinoma (35). Ima izgled kao primarni mucinozni karcinom endocerviksa. Studije ukazuju na korisnost imunohistokemijskih metoda u određivanju podrijetla tumora u takvim slučajevima. Karcinomi endometrija imaju pozitivne receptore za estrogen i vimentin, te negativne za karcinoembrijski antigen, dok su kod karcinoma endocerviksa nalazi obrnuti (36). To su dobro diferencirani tumori s dobrom prognozom (35).

Pločasti karcinom. Veoma je rijedak (37). Većinom se pojavljuje u postmenopauzalnih žena, te je često povezan sa stenozom cerviksa i piometrom (38). Za dijagnozu se mora isključiti: širenje pločastog karcinoma cerviksa i endometrioidni adenokarcinom s pločastom diferencijacijom. Prognoza je loša (28).

Miješani karcinom. Ova vrsta tumora mješavina je tip 1 i tip 2 tumora, u kojoj manje zastupljeni tip mora činiti bar 10 % sveukupnog volumena tumora (28).

Nediferencirani karcinom. Ovaj tip karcinoma ne pokazuje ni žljezdanu ni pločastu diferencijaciju (39).

Stupanj zrelosti (histološki status) temelji se na arhitekturalnom i nuklearnom gradusu, a određuje se za endometrioidni, mucinozni i miješani karcinom, kako je i prikazano u tablici 3. Izražena nuklearna atipija podiže gradus za jedan stupanj (40).

Tablica 3. Stupnjevi histološke diferencijacije tkiva (gradus)

GRADUS	
I.	Tumor građen od žljezdanih formacija uz manje od 5 % solidnih žarišta
II.	Tumor građen od žljezdanih formacija uz 5-50 % solidnih žarišta
III.	Više od 50 % tumora građeno od solidnih žarišta

1.4.2. Sarkomi maternice

Sarkomi su tumori koji nastaju iz mezenhimalnog tkiva: endometrijske strome, glatkog mišića i/ili krvnih žila. Najčešće se pojavljuju lejomiosarkomi (41). U dosadašnjim klasifikacijama karcinosarkom maternice (MMMT) karakteriziran je i proučavan kao sarkom, ali noviji podatci upućuju na to da je to tumor više epitelnog nego mezenhimalnog podrijetla, pa se više ne svrstava u skupinu sarkoma (42). Po klasifikaciji Ginekološko-onkološke grupe (GOG) podijeljeni su na: neepitelne i miješane epitelno / neepitelne tumore, kako je prikazano u tablici 4. (43).

Tablica 4. GOG (engl. Gynecologic Oncology Group) klasifikacija

1. NEEPITELNI TUMORI	
I.	Endometrijski stromalni tumori
a.	Stromalni nodul
b.	Stromalni sarkom niskog stupnja zloćudnosti
c.	Stromalni sarkom visokog stupnja zloćudnosti
II.	Tumor glatkog mišićnog tkiva nesigurnog zloćudnog potencijala
III.	Lejomiosarkomi
a.	Epiteloidni
b.	Miksoidni
IV.	Miješani endometrijski stromalni i glatki mišićni tumor
V.	Loše diferencirani / nediferencirani endometrijski sarkom
VI.	Ostali tumori mekog tkiva
a.	Homologni
b.	Heterologni
2. MIJEŠANI EPITELNO / NEEPITELNI TUMORI	
I.	Adenosarkomi
a.	Homologni
b.	Heterologni
c.	S visokim stupnjem stromalnog porasta
II.	Karcinosarkomi (maligni miješani Müllerov tumor)
a.	Homologni
b.	Heterologni

1.4.2.1. Endometrijski stromalni sarkomi

Endometrijski stromalni nodul (ESN). Prezantira se kao ograničena novotvorina bez kapsule. Karakterizira ga submukozni ili intramuralni rast, a rastom doseže veličinu od 1 do 22 cm u promjeru (44). Na prerezu su većinom žute boje i mekane konzistencije, te je moguća prisutnost krvarenja i područja cistične degeneracije (45). Većinom ima nizak mitotički indeks (46).

Endometrijski stromalni sarkom niskog stupnja zloćudnosti (LGESS). Češće se pojavljuje od ESN-a (47). Histološke osobine ESN i LGESS skoro su istovjetne, osim sklonosti LGESS da invadira miometriju u obliku jezičaka, često uz popratnu limfokapilarnu invaziju (48). Većinom su pozitivni na CD10, estrogenske i progesteronske receptore, te ponekad na aktin, keratin i kalretinin (49). Više od 30 % oboljelih ima zahvaćene limfne čvorove (50).

Endometrijski stromalni sarkom visokog stupnja zloćudnosti (HGEES). Histološki je vidljiva invazija u miometriju u obliku jezičaka s izrazito okruglim stanicama koje mogu biti popraćene područjima građenim od vretenastih stanica. Okrugle stanice često tvore pseudopapilarne, pseudoglandularne i obrasce nalik rozetama. Nepravilne jezgre tipično su veće od onih kod LGESS. Ponekad je prisutan nuklearni pleomorfizam, ali manjeg stupnja nego kod nediferenciranog sarkoma maternice (51). Karakterizira ga brza mitotička aktivnost, nekroza tumorskih stanica i limfokapilarna invazija. Dominantno su pozitivni na CD10, ali i na ciklin D1, progesteronske i estrogenske receptore (49).

1.4.2.2. Loše diferencirani / nediferencirani sarkom maternice

Prije je opisivao kao oblik HGEES, ali trenutno se svrstava u odvojenu skupinu (52). Tipično se pojavljuje kao intramuralna ili polipoidna masa promjera > 10 cm, često uz zone nekroze i krvarenja (53). Tumor potječe iz endometrija i ponekad koegzistira s LGESS-om. To je tumor visokog stupnja zloćudnosti, izražene stanične atipije i visoke razine mitotičke aktivnosti. Uočena je različita ekspresija CD10, SMA, PR, ER, desmina i keratina (49).

1.4.2.3. Adenosarkom

Adenosarkom maternice je miješani tumor sastavljen od benigne epitelne i maligne mezenhimalne komponente. Karakterizira ga nizak stupanj zloćudnosti i rijetko pojavljivanje. Većinom je endometrijskog podrijetla, ali može nastati i iz endocerviksa ili miometrija. Većinom se prezentira kao dobro ograničena, mekana, lobulirana masa prožeta rascjepima i cistama. Često su prisutna područja krvarenja i nekroze. Epitelna komponenta uobičajeno je endometrioidnog tipa, iako se ponekad pojavljuje mucinozna, serozna ili skvamozna komponenta. Mezenhimalnu komponentu čine okrugle i vretenaste stanice s indeksom mitoze > 9 na 10 vidnih polja, koja je većinom visokog gradusa, često popraćena vaskularnom i miometralnom invazijom (54, 55).

1.4.2.4. Karcinosarkom (maligni miješani Müllerov tumor)

Većinom se prezentira kao polipoidna masa koja ispunjava materničnu šupljinu. Na prerezu je mesnatog izgleda, često prožet područjima nekroze, krvarenja i cističnim promjenama. Sarkomatozni dio može biti homolognog ili heterolognog tipa. Heterologni tipovi najčešće su građeni od kosti ili hrskavice i dugo je smatrano kako su agresivnije prirode od homolognih, ali suvremene studije ne podržavaju tu teoriju (42). Epitelna komponenta odgovorna je za širenje i relaps bolesti. Postoje dokazi koji upućuju na epitelno podrijetlo karcinosarkoma: obrazac širenja sličan je ostalim karcinomima maternice i u metastazama se češće pronalazi epitelno tkivo nego kombinacija epitelne i mezenhimalne komponente (56, 57).

1.4.3. FIGO klasifikacija karcinoma endometrija

Stadij proširenosti karcinoma endometrija određuje se prema FIGO klasifikaciji (fr. Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) na temelju kirurško-patološkog nalaza. Trenutno se koristi FIGO klasifikacija objavljena 2009. godine, koju prikazuje tablica 5. (58).

Tablica 5. FIGO klasifikacija karcinoma endometrija

STADIJ	
I	Tumor ograničen na tijelo maternice
IA	Tumor ograničen na endometrij ili s invazijom manjom od ½ miometrija
IB	Tumor s invazijom većom od ½ miometrija
II	Tumor invadira stromu vrata maternice, ali se ne širi izvan maternice
III	Lokalno i/ili regionalno širenje tumora
IIIA	Tumor zahvaća serozu materničnog tijela i/ili adneксе
IIIB	Tumor zahvaća rodnicu i/ili parametrij
IIIC	Metastaze u zdjeličnim i/ili paraaortalnim limfnim čvorovima
IIIC1	Metastaze u zdjeličnim limfnim čvorovima
IIIC2	Metastaze u paraaortalnim limfnim čvorovima s ili bez zahvaćenih zdjeličnih limfnih čvorova
IV	Tumor invadira sluznicu mokraćnog mjehura i/ili crijeva, s ili bez udaljenih metastaza
IVA	Tumor invadira sluznicu mokraćnog mjehura i/ili crijeva
IVB	Udaljene metastaze

1.4.4. FIGO klasifikacija sarkoma

Međunarodna federacija ginekologa i opstetričara (FIGO) 2008. godine revidirala je službenu klasifikaciju proširenosti bolesti sarkoma maternice. Do tada se klasifikacija temeljila na FIGO kriterijima za karcinome endometrija iz 1988. godine. Odobrene su tri nove klasifikacije: stadij bolesti za lejomiosarkome, stadij bolesti za endometrijske stromalne sarkome i adenokarcinome (tablica 6.), te stadij bolesti za karcinosarkome maternice (MMMT). Klasifikacija stadija bolesti za karcinosarkome postavlja se u skladu s FIGO klasifikacijom karcinoma endometrija kako je prikazano u tablici 5. (59).

Tablica 4. FIGO klasifikacija-endometrijski stromalni sarkomi i adenosarkomi

STADIJ	
I	Tumor ograničen na tijelo maternice
IA	Tumor ograničen na endometrij
IB	Tumor invadira manje od ½ miometrija
IC	Tumor invadira više od ½ miometrija
II	Tumor se širi na zdjelicu
IIA	Tumor zahvaća adneksa
IIB	Tumor zahvaća ekstrauterino zdjelično tkivo
III	Tumor zahvaća abdominalno tkivo
IIIA	Jedno mjesto
IIIB	Više od jednog mjesta
IIIC	Zahvaća zdjelične i/ili paraaortalne limfne čvorove
IVA	Tumor zahvaća mokraćni mjehur i/ili rektum
IVB	Udaljene metastaze

1.5. KLINIČKA SLIKA

U gotovo 90% bolesnica prvi i jedini simptom raka endometrija jest krvarenje (postmenopauzalno ili nepravilno u žena koje menstruiraju). Krvarenje u početku može biti oskudno, ali se može pojaviti i kao profuzna hemoragija. Napredovanjem bolesti pojavljuju se simptomi pritiska zbog povećanja trupa maternice kao što su zdjelična bol, gastrointestinalne tegobe, urinarni simptomi kao posljedica pritiska na mokraćni mjehur i uremija kao posljedica opstrukcije mokraćovoda (60, 61). Klinička prezentacija sarkoma maternice nije specifična i ovisi o histološkom podtipu. Klasično se prezentiraju kao brzorastuće zdjelične mase, praćene vaginalnim krvarenjem te abdominalnom i/ili zdjeličnom boli. Endometrijski stromalni sarkomi asimptomatski su u oko 25% slučajeva. Kod adenosarkoma uočena je pojavnost abnormalnog vaginalnog iscjetka uz klasične simptome (62).

1.6. DIJAGNOZA

Pri sumnji na rak endometrija potrebno je napraviti detaljnu obradu usmjerenu prema dokazivanju primarnog tumora. Anamnezom dobivamo podatke o dobi, menstrualnim nepravilnostima, nastupu menopauze, uporabi hormonskih sredstava, mogućoj obiteljskoj opterećenosti malignim bolestima, općem stanju i simptomatologiji.

Bimanualni ginekološki pregled. Promjene se većinom ne nalaze, osim kad je tumor u uznapredovaloj fazi (63).

Transvaginalni ultrazvuk. U postmenopauzalnih žena koje vaginalno krvare i u kojih je izmjerena debljina endometrija ≤ 4 mm rizik od raka endometrija iznosi 1/917. Stoga u takvih pacijentica biopsija nije indicirana. Značajnost zadebljalog endometrija u postmenopauzalnih žena koje ne krvare nije procijenjena i ne zahtijeva biotiranje (64).

Frakcionirana kiretaža. Kiretaža maternične šupljine i pregled dobivenih uzoraka uobičajeni je postupak za postavljanje patohistološke dijagnoze raka endometrija.

Histeroskopija s biopsijom. Danas se u svijetu preporučuje u svim suspektnim slučajevima kao metoda izbora.

Kad je postavljena sigurna dijagnoza, radi boljeg opisa lokoregionalne proširenosti raka endometrija, potrebno je učiniti MR zdjelice i MSCT abdomena. U svrhu detekcije diseminacije bolesti u pluća savjetuje se RTG torakalnih organa. Ako je bolest uznapredovala potrebno je učiniti PETCT snimku (63).

1.7. LIJEČENJE

Temeljno liječenje tumora endometrija je kirurško. Standardni je postupak totalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom (TH i BSO). Za određivanje stadija bolesti potrebno je napraviti kliničko-patološku procjenu stupnja proširenosti raka endometrija: uzeti peritonealni ispirak za citološku analizu, eksplorirati zdjelične strukture, napraviti zdjeličnu i po potrebi paraaortalnu limfadenektomiju (65).

Stadij I. Nakon radikalnog kirurškog liječenja, kod tumora stadija Ia gradusa 1 i 2, nije potrebno provoditi adjuvantnu radioterapiju (66). U bolesnica s ranim stadijem bolesti i čimbenicima rizika (mlađa životna dob, slabo diferencirani tumori, limfokapilarna invazija, tumor > 3 cm, infiltracija vrata maternice) potrebno je provesti adjuvantnu radioterapiju, bilo brahiradioterapiju i/ili vanjsko perkutano zračenje. Adjuvantna radioterapija smanjuje

smanjuje stopu lokoregionalnog recidiva bez učinka na ukupno preživljenje. Mlađim bolesnicama koje žele rađati, a oboljele su od karcinoma endometrija stadija FIGO Ia niskog gradusa, može se provesti liječenje kontinuiranom primjenom hormonske terapije. Terapija podrazumijeva primjenu megestrol-acetata, medroksiprogesterona ili intrauterini uložak s levonorgestrelom (65). Za ovakvu vrstu terapije potrebno je ultrazvučno ili MR snimkom procijeniti dubinu invazije i isključiti zahvaćenost adneksa. Neke studije izvještavaju kako je 25 % ispitanica ostvarilo trudnoću nakon konzervativnog liječenja (67). Žene sa značajnim komorbiditetima koje nisu kandidatkinje za kirurško liječenje primarno se liječe radioterapijom. Stopa preživljenja je 15-20 % manja nego kod primarno kirurškog liječenja (68). U terapiji karcinosarkoma limfadenektomija je preporučena zbog visokog postotka zahvaćenosti limfnih čvorova (14-38 %), korisnosti u određivanju stadija proširenosti te značajne koristi za preživljenje (69).

Stadij II. Gotovo sve bolesnice u ovom stadiju nakon kirurškog liječenja primaju adjuvantnu radioterapiju.

Stadij III. Bolesnice u ovom stadiju prije adjuvantne radioterapije primaju adjuvantnu kemoterapiju baziranu na pripravcima platine i taksanima.

Stadij IV. Osnova liječenja jest sistemno onkološko liječenje, odnosno kemoterapija i hormonska terapija. U terapiji dobro diferenciranih karcinoma i niskogradusnih endometralnih stromalnih sarkoma primjenjuje se hormonska terapija progestinima, megestrolom i aromataznim inhibitorima (65).

1.8. PROGNOZA

1.8.1. Karcinomi endometrija

Prognostički čimbenici su:

- ❖ stadij proširenosti
- ❖ dob
- ❖ histološki tip tumora i gradus
- ❖ prodor u miometriju
- ❖ prodor u vaskularne prostore
- ❖ zahvaćenost adneksa, vrata maternice, limfnih čvorova
- ❖ intraperitonealno širenje i peritonealna citologija
- ❖ stanje steroidnih receptora
- ❖ povećana izražajnost (mutiranog) p53 gena (66)

Prognoza ovisi i o općem stanju bolesnice, te o kvaliteti propisane terapije. Sveukupno 5-godišnje preživljenje za rak endometrija je visoko i iznosi 81%. Prognoza za svaki stadij bolesti prikazana je u tablici 7. (65).

Tablica 7. Petogodišnje preživljenje bolesnica s karcinomom endometrija prema stadiju bolesti

FIGO STADIJ BOLESTI	%
I i II (67 % dijagnosticiranih)	95,3
III (21 % dijagnosticiranih)	68,5
IV (9 % dijagnosticiranih)	16,2
Nediferencirani stadij bolesti (3 % dijagnosticiranih)	50,3

1.8.2. Sarkomi maternice

S obzirom na ostale tumore trupa maternice sarkomi imaju nepovoljniju prognozu. Najjači prognostički čimbenik za sve sarkome maternice jest FIGO stadij. U 44 % pacijentica očekuje se relaps bolesti (70). Prognoza za svaki stadij bolesti prikazana je u tablici 8. (71).

Tablica 8. Petogodišnje preživljenje bolesnica sa sarkomom maternice po stadijima

FIGO STADIJ BOLESTI	%
I	51
II	13
III	10
IV	3

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je bio retrospektivno analizirati pojavnost, dob, patohistološku dijagnozu, FIGO stadij, rizične čimbenike, dijagnostiku, liječenje i preživljenje u oboljelih od raka endometrija u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u razdoblju od 1.1.2014. do 31.12.2018. godine.

Hipoteze istraživanja:

- ❖ Žene sve češće obolijevaju od raka endometrija.
- ❖ Rak endometrija češći je u postmenopauzalnih žena.
- ❖ Endometrioidni karcinom je najčešći tumor tijela maternice.
- ❖ Žene oboljele od raka endometrija češće imaju šećernu bolest.
- ❖ Žene oboljele od raka endometrija češće imaju hipertenziju.
- ❖ Najčešći simptom raka endometrija je metroragija.
- ❖ U liječenju se sve češće koristi minimalno invazivna kirurgija kao metoda izbora.
- ❖ Prognoza za karcinome endometrija bolja je u ranijim FIGO stadijima bolesti.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. USTROJ STUDIJE

Retrospektivna stručno istraživačka studija.

3.2. ISPITANICI

U istraživanje su uključene bolesnice liječene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split s dijagnozom raka endometrija u razdoblju od 1.1.2014. do 31.12.2018. godine.

3.3. METODE

Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija povijesti bolesti iz Klinike za ženske bolesti i porode i Klinike za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split.

Analizirani su sljedeći parametri:

- ❖ godina dijagnosticiranja
- ❖ dob pacijentice u trenutku postavljanja dijagnoze
- ❖ patohistološka dijagnoza
- ❖ zahvaćenost limfnih čvorova
- ❖ limfokapilarna invazija
- ❖ FIGO stadij
- ❖ gradus
- ❖ komorbiditeti (šećerna bolest, hipertenzija)
- ❖ paritet
- ❖ metroragija
- ❖ dijagnostika
- ❖ liječenje
- ❖ preživljenje (mjeseci)

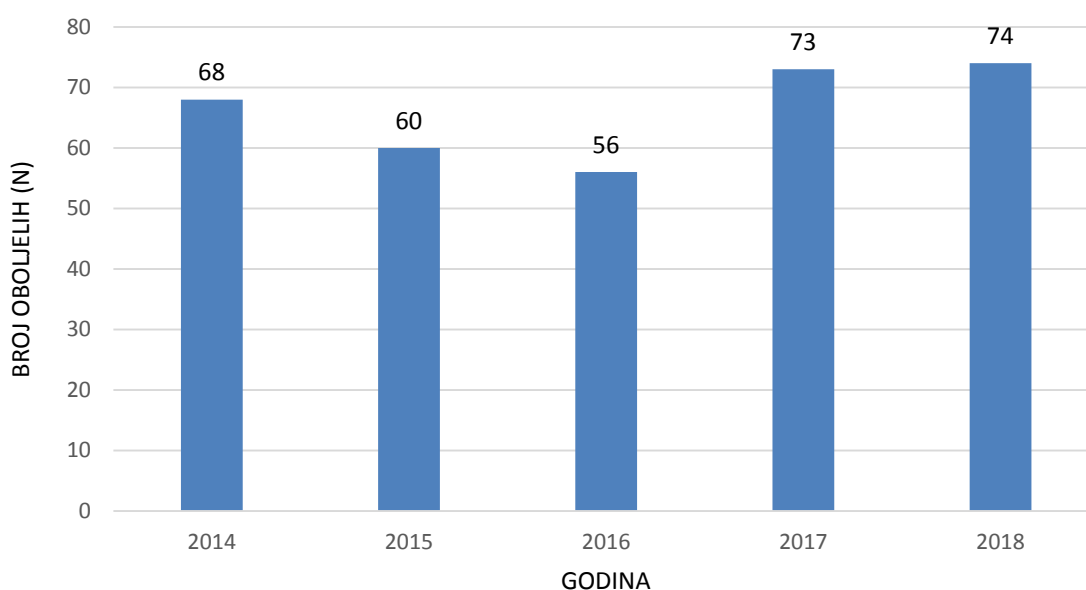
3.4. STATISTIČKE METODE

Prikupljeni podatci statistički su analizirani programom IBM SPSS inačica 20.0 i Microsoft Office paketom; 2016. godina: program Microsoft Excel. Podatci će biti prikazani grafički ili tabelarno. Korištena je deskriptivna statistika, a kumulativno preživljenje prikazano je pomoću Kaplan-Meierove analize.

4. REZULTATI

4.1. POJAVNOST OBOLJELIH PO GODINAMA

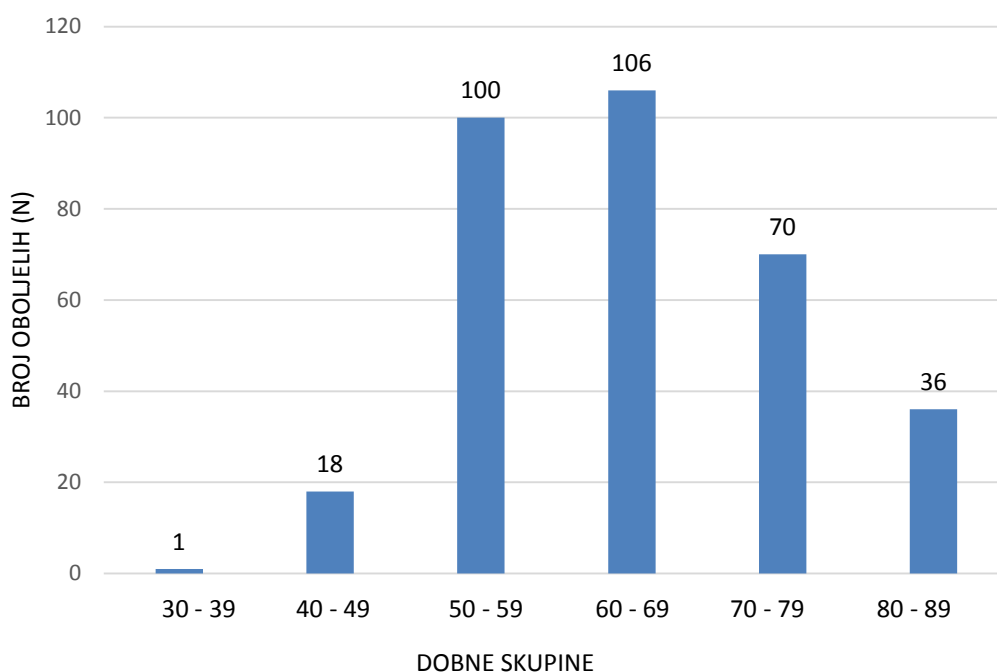
Provedeno istraživanje obuhvatilo je razdoblje od 5 godina u kojem je dijagnosticirana 331 pacijentica oboljela od raka endometrija. Najmanje pacijentica dijagnosticirano je 2016. godine, ukupno 56. Najviše pacijentica dijagnosticirano je 2018. godine, ukupno 74. Po godini se prosječno dijagnosticira 66 pacijentica. U 2014. godini dijagnosticirano je 68 (20,5 %), u 2015. godini 60 (18,1 %), u 2016. godini 56 (16,9 %), u 2017. godini 73 (22,1 %) i u 2018. godini 74 (22,4 %) pacijentice oboljele od raka endometrija. Na slici 1. grafički je prikaz broja pacijentica prema svakoj godini dijagnosticiranja.



Slika 1. Raspodjela pacijentica prema godini dijagnosticiranja

4.2. DOB OBOLJELIH PACIJENTICA

Najviše pacijentica nalazi se u dobnoj skupini od 60 do 69 godina. Najmlađa pacijentica dijagnosticirana je u dobi od 34, a najstarija u dobi od 88 godina. Prosječna dob u trenutku dijagnosticiranja raka endometrija iznosi 64,6 godina ($SD \pm 10,43$). U dobnoj skupini od 30 do 39 godina dijagnosticirana je 1 (0,3 %), u skupini od 40 do 49 godina dijagnosticirano je 18 (5,4 %), u skupini od 50 do 59 godina dijagnosticirano je 100 (30,2 %), u skupini od 60 do 69 godina dijagnosticirano je 106 (32 %), u skupini od 70 do 79 godina dijagnosticirano je 70 (21,1 %) i u skupini od 80 do 89 godina dijagnosticirano je 36 (10,9 %) pacijentica oboljelih od raka endometrija. Slika 2. prikazuje raspodjelu pacijentica po dobnim skupinama.



Slika 2. Raspodjela pacijentica po dobnim skupinama

4.3. PRIKAZ PACIJENTICA PREMA PATOHISTOLOŠKOM NALAZU

Najviše pacijentica je oboljelo od endometrioidnog karcinoma, ukupno 251 (75,8 %). Od mucinoznog karcinoma oboljelo je 5 (1,5 %), od seroznog karcinoma 27 (8,2 %), od klarocelularnog karcinoma 4 (1,2 %), od pločastog karcinoma 0 (0 %), od miješanog karcinoma 21 (6,3 %), a od nediferenciranog karcinoma 4 (1,2 %) pacijentice. Od karcinosarkoma oboljelo je 12 (3,6 %), od adenosarkoma 5 (1,5 %), od nediferenciranog endometrijskog sarkoma 2 (0,6 %) i od endometrijskog stromalnog sarkoma 0 (0 %) pacijentica, kao što je i prikazano u tablici 9.

Tablica 9. Prikaz patohistoloških nalaza s ukupnim brojem bolesnica i njihovim udjelom u ukupnom broju ispitanica

PATOHISTOLOŠKI NALAZ	N	%
Endometrioidni karcinom	251	75,8
Mucinozni karcinom	5	1,5
Serozni karcinom	27	8,2
Klarocelularni karcinom	4	1,2
Miješani karcinom	21	6,3
Nediferencirani karcinom	4	1,2
Nediferencirani endometrijski sarkom	2	0,6
Adenosarkom	5	1,5
Karcinosarkom	12	3,6
Ukupno	331	100,0

4.4. ZAHVAĆENOST LIMFNIH ČVOROVA KOD PACIJENTICA OBOLJELIH OD KARCINOMA ENDOMETRIJA

U 18 (5,8 %) pacijentica dokazana je zahvaćenost limfnih čvorova, a u 98 (31,4 %) pacijentica limfni čvorovi nisu bili zahvaćeni. U 196 (62,8 %) slučajeva uzorci nisu analizirani, kao što je i prikazano u tablici 10.

Tablica 10. Zahvaćenost limfnih čvorova

LIMFNI ČVOROVİ	N	%
Da	18	5,8
Ne	98	31,4
Nije analizirano	196	62,8

4.5. LIMFOKAPILARNA INVAZIJA KOD PACIJENTICA OBOLJELIH OD KARCINOMA ENDOMETRIJA

U 87 (27,9 %) pacijentica dokazana je prisutnost limfokapilarne invazije, dok je u 200 (64,1 %) pacijentica nalaz bio negativan. Za 25 (8 %) pacijentica podatak o limfokapilarnoj invaziji nije bio dostupan, kao što je i prikazano u tablici 11.

Tablica 11. Limfokapilarna invazija

LIMFOKAPILARNA INVAZIJA	N	%
Da	87	27,9
Ne	200	64,1
Nepoznat podatak	25	8

4.6. PRIKAZ PACIJENTICA OBOLJELIH OD KARCINOMA ENDOMETRIJA PREMA FIGO STADIJU

Prema FIGO klasifikaciji stadij I utvrđen je u 227 (78 %) pacijentica, od kojih se 157 (50,3 %) nalazilo u stadiju IA. Stadij II utvrđen je u 26 (8,9 %), a stadij III u 28 (9,6 %) pacijentica. Stadij IV utvrđen je u 10 (3,4 %) pacijentica. Za 21 (6,7 %) ženu oboljelu od karcinoma endometrija ovaj podatak nije poznat, kao što je i prikazano u tablici 12.

Tablica 12. Prikaz pacijentica prema FIGO stadiju

FIGO STADIJ	N	%
I	227	78
IA	157	50,3
II	26	8,9
III	28	9,6
IV	10	3,4
Nepoznat podatak	21	6,7

4.7. GRADUS TUMORA KOD PACIJENTICA OBOLJELIH OD KARCINOMA ENDOMETRIJA

Gradus 1 dokazan je u 199 (63,8 %), a gradus 2 u 48 (15,4 %) pacijentica. U 60 (19,2 %) pacijentica dokazan je gradus 3. Za 5 (1,6 %) pacijentica podatak o gradusu je nepoznat, kako je i prikazano u tablici 13.

Tablica 13. Gradus tumora

GRADUS TUMORA	N	%
G1	199	63,8
G2	48	15,4
G3	60	19,2
Nepoznat podatak	5	1,6

4.8. ŠEĆERNA BOLEST

U 65 (19,6 %) pacijentica utvrđena je prisutnost šećerne bolesti. U 257 (77,6 %) pacijentica nije utvrđena prisutnost šećerne bolesti, dok za 9 (2,7 %) pacijentica taj podatak nije bio dostupan. Rezultati su prikazani u tablici 14.

Tablica 14. Šećerna bolest

ŠEĆERNA BOLEST	N	%
Da	65	19,6
Ne	257	77,6
Nepoznat podatak	9	2,7

4.9. HIPERTENZIJA

U 172 (52 %) pacijentice utvrđena je prisutnost hipertenzije. U 152 (45,9 %) pacijentice nije utvrđena prisutnost hipertenzije, dok za 7 (2,1 %) pacijentica taj podatak nije bio dostupan. Rezultati su prikazani u tablici 15.

Tablica 15. Hipertenzija

HIPERTENZIJA	N	%
Da	172	52
Ne	152	45,9
Nepoznat podatak	7	2,1

4.10. METRORAGIJA

U 195 (58,9 %) pacijentica utvrđena je prisutnost metroragije. U 47 (14,2 %) pacijentica nije utvrđena prisutnost metroragije, dok za 89 (26,9 %) pacijentica taj podatak nije bio dostupan. Rezultati su prikazani u tablici 16.

Tablica 16. Metroragija

METRORAGIJA	N	%
Da	195	58,9
Ne	47	14,2
Nepoznat podatak	89	26,9

4.11. PARITET

Najveći broj žena oboljelih od raka endometrija imalo je 2 poroda, njih 106 (32 %). Najmanje pacijentica bilo je u skupini s ≥ 5 poroda, njih 8 (2,4 %). Za 52 (15,7 %) pacijentice nisu bili dostupni podatci o paritetu. Rezultati su prikazani u tablici 17.

Tablica 17. Paritet

PARITET	N	%
0	41	12,4
1	43	13
2	106	32
3	64	19,3
4	17	5,1
≥ 5	8	2,4
Nepoznat podatak	52	15,7

4.12. DIJAGNOSTIKA

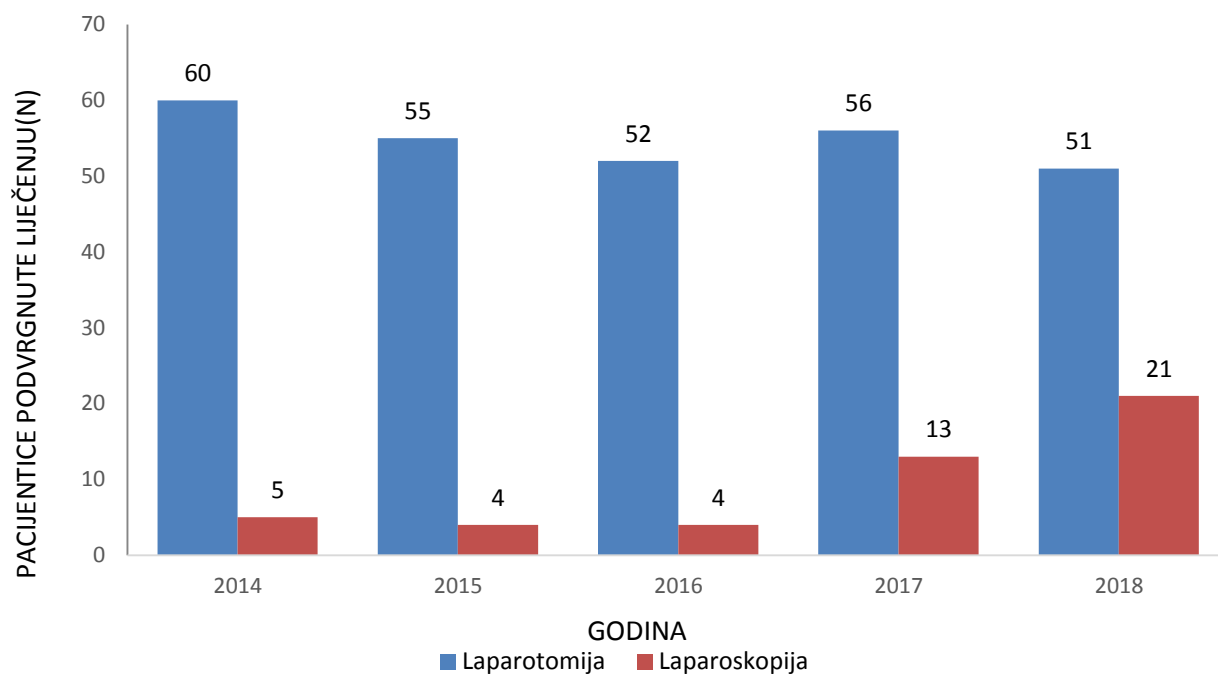
U 243 (73,4 %) pacijentice napravljena je kiretaža. Histeroskopija je bila metoda izbora za 49 (14,8 %) pacijentica. Za 39 (11,8 %) žena oboljelih od raka endometrija način dijagnostike nije poznat, kao što je i prikazano u tablici 18.

Tablica 18. Dijagnostika

DIJAGNOSTIKA	N	%
Kiretaža	243	73,4
Histeroskopija	49	14,8
Nepoznat podatak	39	11,8

4.13. LIJEČENJE

Laparotomija je bila metoda izbora liječenja u 274 pacijentice, laparoskopija u 47 pacijentica, dok je samo 1 pacijentica bila podvrgnuta primarnom onkološkom liječenju. Najviše laparotomija napravljeno je 2014. godine, a najmanje 2018. godine. Najmanje laparoskopskih operacija napravljeno je 2015. i 2016. godine, a najviše 2018. godine. Za 9 pacijentica način liječenja nije poznat. Različite načine liječenja prikazuje slika 3.



Slika 3. Prikaz različitih načina liječenja

4.14. PRIKAZ PACIJENTICA PREMA PREŽIVLJENJU

U 331 pacijentice oboljele od raka endometrija u razdoblju od 1.1.2014. do 31.12.2018. godine preživljenje je promatrano od trenutka dijagnoze do 1.1.2019. godine. Podatci o zadnjoj kontroli bili su dostupni za 297 pacijentica. Do 2019. godine preživjele su 263 (92 %), a umrle 23 (8 %) pacijentice.

4.14.1. Karcinomi endometrija

FIGO stadij. Analiziran je uzorak od 269 pacijentica oboljelih od karcinoma endometrija. U FIGO I stadiju dijagnosticirano je 77,7 %, u stadiju II 9,3 %, u stadiju III 9,3 % i u stadiju IV 3,7 % pacijentica oboljelih od karcinoma endometrija. Sveukupno 5-godišnje preživljenje iznosi 93,7 %.

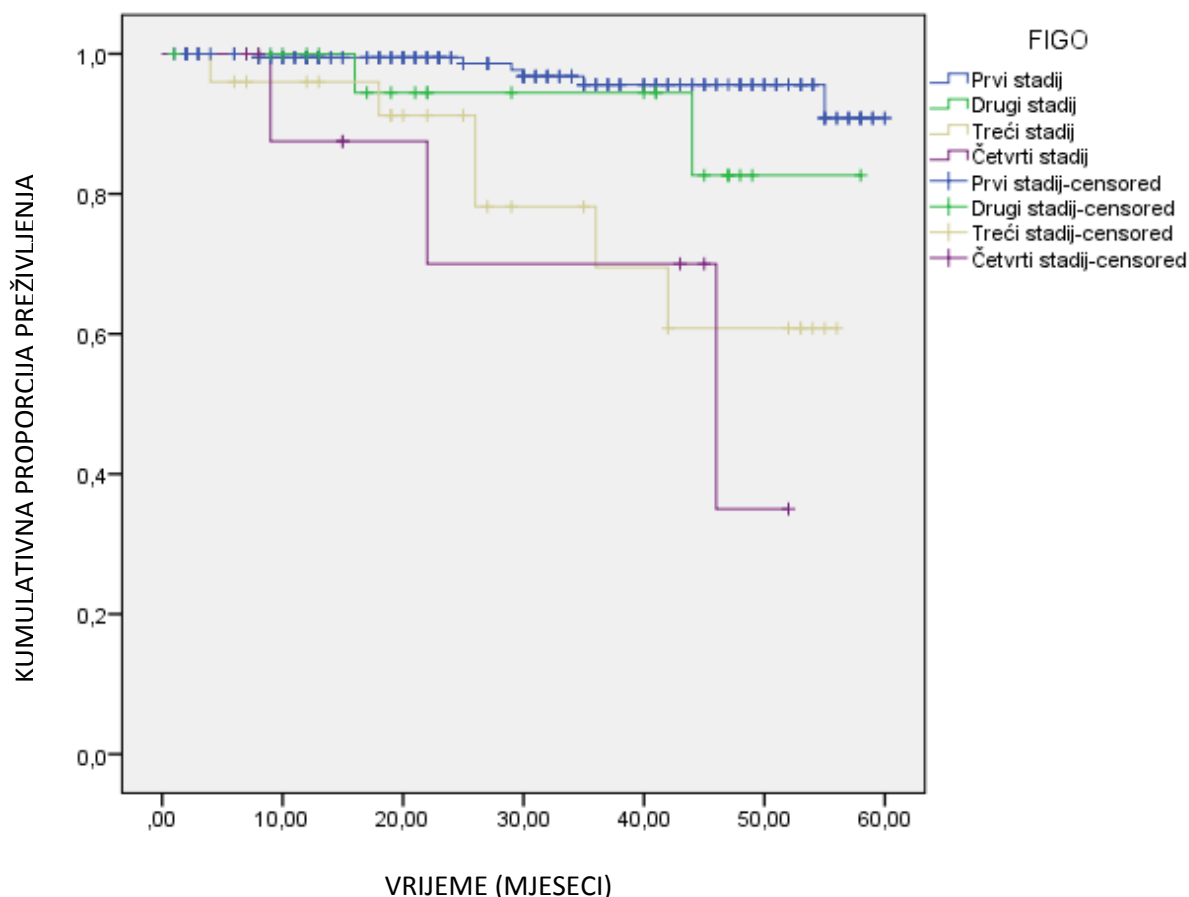
Od 209 pacijentica s FIGO I stadijem preživjele su 203 (97,1 %), što čini najveći udio u ukupnom broju preživjelih pacijentica. Od 25 pacijentica s FIGO II stadijem preživjele su 23 (92 %), a od 25 pacijentica s FIGO III stadijem preživjelo je njih 19 (76 %). Od 10 pacijentica s FIGO IV stadijem bolesti preživjelo je njih 7 (70 %).

Medijan preživljenja za karcinome endometrija iznosi 56,32 mjeseca (SD \pm 0,847; 95 % CI: 54,66 – 57,98 mjeseci). Tablica 19. prikazuje medijan preživljenja u mjesecima po FIGO stadijima s pripadajućim standardnim devijacijama.

Tablica 19. Prikaz medijana preživljenja (od trenutka dijagnoze do 1.1.2019. godine) pacijentica s karcinomom endometrija po FIGO stadijima s pripadajućim standardnim devijacijama

FIGO STADIJ	MEDIJAN PREŽIVLJENJA (MJESECI)	STANDARDNA DEVIJACIJA
I	58,237	0,666
II	54,014	2,667
III	45,234	3,660
IV	39,275	6,036
Ukupno	56,315	0,847

Analizom preživljenja po Kaplan-Meieru utvrđena je statistički značajna razlika u duljini preživljenja ispitanica u odnosu na FIGO stadij (Log Rank: $\chi^2 = 27,7$; $p < 0,01$). Dobiveni rezultati pokazuju da prognoza pacijentice ovisi o FIGO stadiju proširenosti bolesti. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bolesnica po stadijima bolesti prikazana je na slici 4.



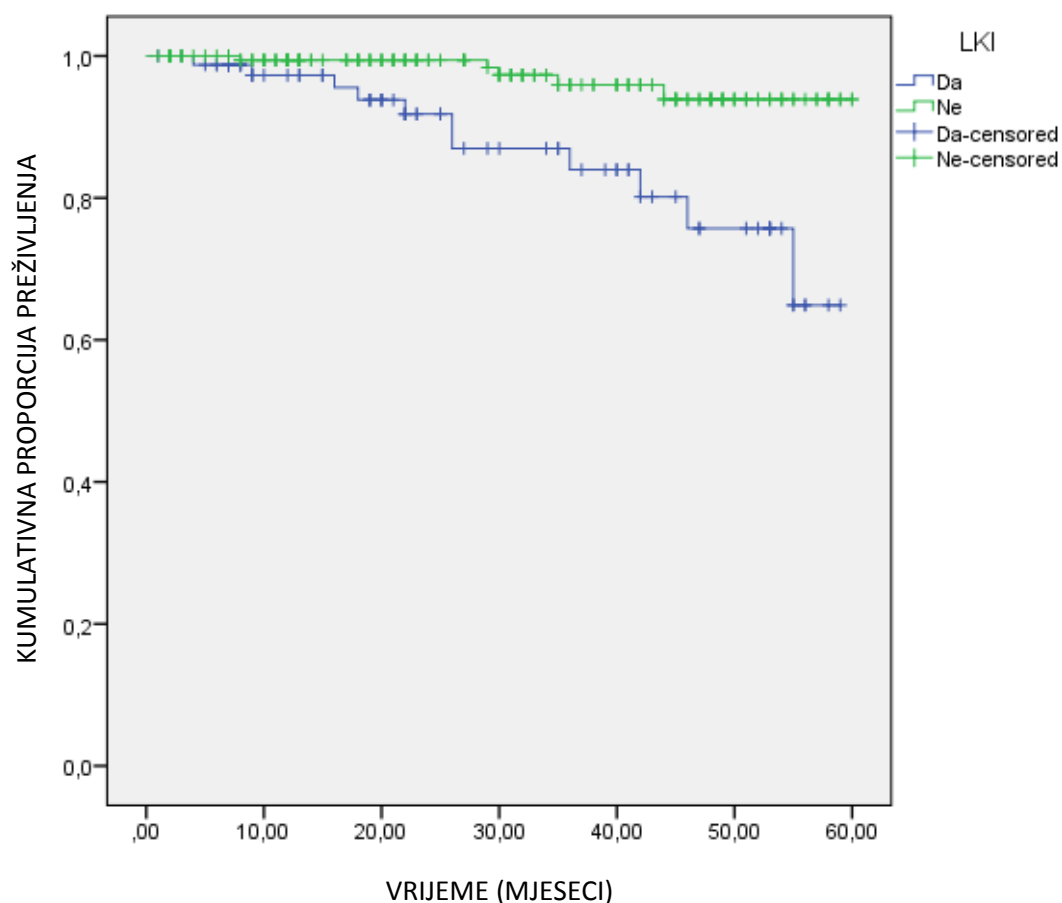
Slika 4. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja pacijentica po FIGO stadijima bolesti

Limfokapilarna invazija. Analiziran je uzorak od 268 pacijentica oboljelih od karcinoma endometrija. Od 82 pacijentice u kojih je bila prisutna limfokapilarna invazija preživjela je 71 (86,6 %), a od 186 pacijentica u kojih nije bila prisutna limfokapilarna invazija preživjela je 181 (97,3 %). Tablica 20. prikazuje medijan preživljenja u mjesecima s pripadajućim standardnim devijacijama s obzirom na prisutnost limfokapilarne invazije.

Tablica 20. Prikaz medijana preživljenja (od trenutka dijagnoze do 1.1.2019. godine) pacijentica s karcinomom endometrija uz pripadajuće standardne devijacije s obzirom na prisutnost limfokapilarne invazije

LIMFOKAPILARNA INVAZIJA	MEDIJAN PREŽIVLJENJA (MJESECI)	STANDARDNA DEVIJACIJA
Da	51,433	2,043
Ne	58,380	0,707

Analizom preživljenja po Kaplan-Meieru utvrđena je statistički značajna razlika u duljini preživljenja ispitanica s obzirom na prisutnost limfokapilarne invazije (Log Rank: $\chi^2 = 11,786$; $p < 0,01$). Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bolesnica prikazana je na slici 5.



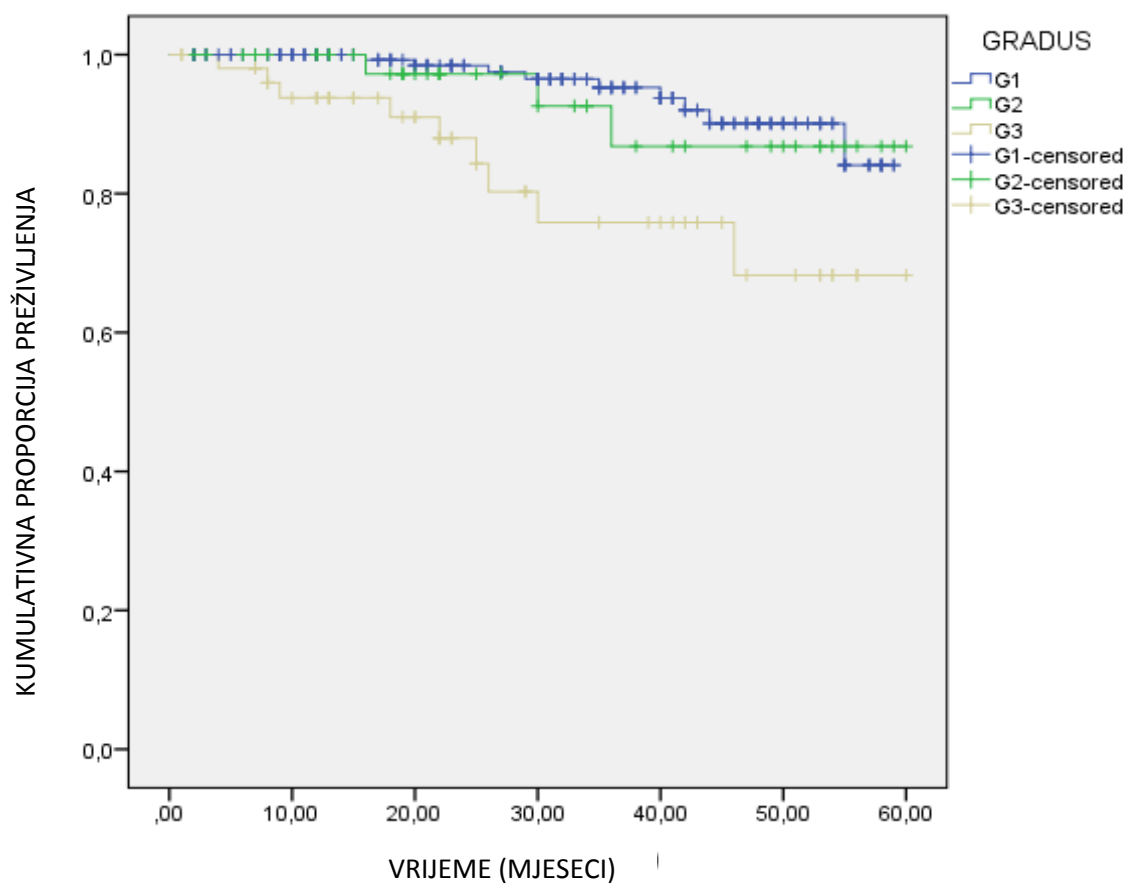
Slika 5. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja pacijentica s obzirom na prisutnost limfokapilarne invazije

Gradus tumora. Analiziran je uzorak od 284 pacijentice oboljele od karcinoma endometrija. Od 185 pacijentica kod kojih je dokazan tumor gradusa 1, preživjelo je njih 176 (95,1 %). Od 46 pacijentica s tumorom gradusa 2, preživjele su 43 (93,5 %). Od 53 pacijentice s tumorom gradusa 3, preživjele su 44 (83 %). Tablica 21. prikazuje medijan preživljenja u mjesecima s pripadajućim standardnim devijacijama s obzirom na gradus tumora.

Tablica 21. Prikaz medijana preživljenja (od trenutka dijagnoze do 1.1.2019. godine) pacijentica s karcinomom endometrija uz pripadajuće standardne devijacije s obzirom na gradus tumora

GRADUS TUMORA	MEDIJAN PREŽIVLJENJA (MJESECI)	STANDARDNA DEVIJACIJA
G1	56,344	0,844
G2	56,000	2,176
G3	49,346	3,088

Analizom preživljenja po Kaplan-Meieru utvrđena je statistički značajna razlika u duljini preživljenja ispitanica s obzirom na gradus tumora (Log Rank: $\chi^2 = 11,574$; $p < 0,01$). Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bolesnica prikazana je na slici 6.



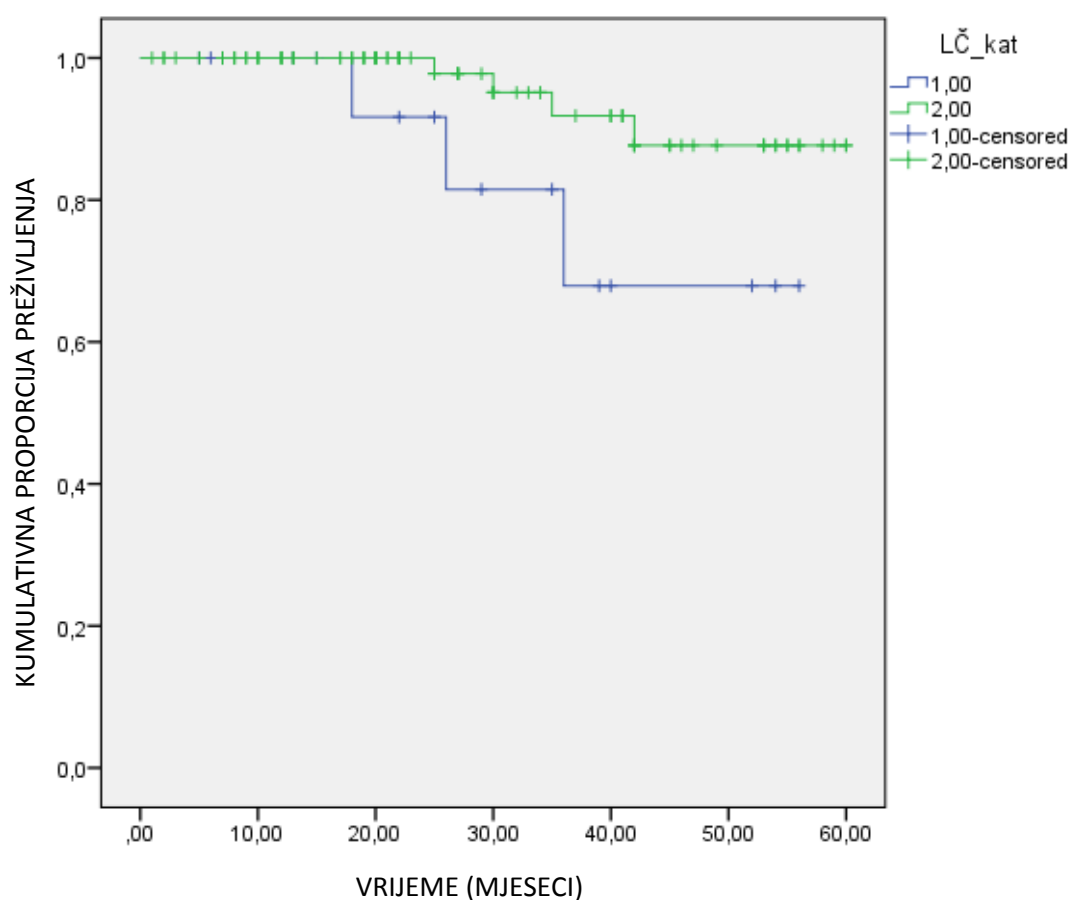
Slika 6. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja pacijentica s obzirom na gradus tumora

Zahvaćenost limfnih čvorova tumorskim tkivom. Analiziran je uzorak od 108 pacijentica oboljelih od karcinoma endometrija. Od 16 pacijentica u kojih je dokazana zahvaćenost limfnih čvorova, preživjelo je njih 13 (81,3 %). Od 92 pacijentice u kojih nije bila dokazana zahvaćenost limfnih čvorova, preživjelo je njih 88 (95,7 %). Tablica 22. Prikazuje medijan preživljenja u mjesecima uz pripadajuće standardne devijacije s obzirom na zahvaćenost limfnih čvorova.

Tablica 22. Prikaz medijana preživljenja (od trenutka dijagnoze do 1.1.2019. godine) pacijentica s karcinomom endometrija uz pripadajuće standardne devijacije s obzirom na zahvaćenost limfnih čvorova

ZAHVAĆENOST LIMFNIH ČVOROVA	MEDIJAN PREŽIVLJENJA (MJESECI)	STANDARDNA DEVIJACIJA
Da	47,062	4,371
Ne	56,858	1,485

Analizom preživljenja po Kaplan-Meieru nije utvrđena statistički značajna razlika u duljini preživljenja ispitanica s obzirom na zahvaćenost limfnih čvorova (Log Rank: $\chi^2 = 3,473$; $p = 0,062$). Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bolesnica prikazana je na slici 7.



Slika 7. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja pacijentica s obzirom na zahvaćenost limfnih čvorova

4.14.2. Sarkomi (nediferencirani endometrijski sarkom i adenosarkom)

Analiziran je uzorak od 7 pacijentica oboljelih od sarkoma. Petogodišnje preživljenje iznosi 71,43 %. Najkraće vrijeme preživljenja iznosi 6 mjeseci, a najdulje 58 mjeseci. Srednja vrijednost preživljenja za sarkome iznosi 42,14 mjeseci. Medijan preživljenja iznosi 44 mjeseca ($SD \pm 17,985$).

4.14.3. Karcinosarkom

Analiziran je uzorak od 12 pacijentica oboljelih od karcinosarkoma. Petogodišnje preživljenje iznosi 36,36 %. Najkraće vrijeme preživljenja iznosi 3 mjeseca, a najdulje 53 mjeseca. Srednja vrijednost preživljenja za karcinosarkom iznosi 25,91 mjesec. Medijan preživljenja iznosi 27 mjeseci ($SD \pm 16,837$).

5. RASPRAVA

U istraživanju provedenom u razdoblju od 1.1.2014. do 31.12.2018. godine na Klinici za ženske bolesti i porode i na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a u Splitu dijagnosticirana je 331 žena oboljela od raka endometrija. U 2014. godini dijagnosticirano je 68 (20,5 %), u 2015. godini 60 (18,1 %), u 2016. godini 56 (16,9 %), u 2017. godini 73 (22,1 %) i u 2018. godini 74 (22,4 %) pacijentice oboljele od raka endometrija (slika 1.). Od 2016. do 2018. godine vidljiv je blagi porast broja novooboljelih žena od raka endometrija. Porast incidencije uočljiv je i nakon usporedbe istraživanja provedenih na nacionalnoj razini. U Hrvatskoj je 2013. godine oboljelo 597, odnosno 26,9/100 000 žena (6). Godine 2014. oboljelo je 635, odnosno 28,6/100 000 žena (72), a 2015. godine 659, odnosno 30,3/100 000 žena (73). U 2016. godini oboljelo je 694, odnosno 32,1/100 000 žena (1). Studija provedena u Rusiji na uzorku od 6687 žena oboljelih od raka endometrija bilježi porast stope incidencije od 12/100 000 žena 1994. godine, do 16,3/100 000 žena 2006. godine (74). Bohlitea i suradnici retrospektivno su analizirali incidenciju raka endometrija u Rumunjskoj. U 2009. godini dijagnosticirana je 1401 pacijentica oboljela od raka endometrija, a 2013. uočen je porast broja novooboljelih, odnosno dijagnosticirano je 1760 pacijentica (75). U studiji koji su proveli Yamagami i suradnici uočen je značajan i konstantan porast incidencije raka endometrija u Japanu. Od 2001. godine kada je bilo 6000 novooboljelih, do 2011. godine taj broj se udvostručio (76). U istraživanju koje su proveli Cote i suradnici utvrđen je porast incidencije kod svih rasnih / etničkih skupina, posebno kod crnkinja ne-hispanškog porijekla i kod Azijatkinja (77). Na odjelu za ginekološku onkologiju na Sveučilištu u Farmingtonu Moore i Brewer proveli su studiju o raku endometrija. U 2014. godini zabilježeno je 53 380 žena oboljelih od raka endometrija, a 2017. godine zabilježen je porast od 10 000 pacijentica (78). Jedna studija opisuje pad incidencije u Danskoj, Slovačkoj i Finskoj (79). S obzirom da je u Danskoj došlo do porasta učestalosti raka pluća kod žena, pretpostavlja se da pušenje ima ulogu u tom padu incidencije raka endometrija s obzirom na njegovo poznato anti-estrogensko djelovanje i posljedično protektivno djelovanje na endometrij. Porast incidencije koji se bilježi već godinama vjerojatno je posljedica starenja nacije i promjene stila života, budući da čimbenici rizika za rak endometrija uključuju pretilost, šećernu bolest i hipertenziju. Zasigurno bitnu ulogu imaju i sve bolja dostupnost medicinskih usluga i naprednije dijagnostičke metode.

Prema istraživanju provedenom na Klinici za ženske bolesti i porode i Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split u petogodišnjem razdoblju najviše oboljelih pacijentica nalazi se u dobnoj skupini od 60 do 69 godina, s prosječnom dobi u trenutku

dijagnoze od 64,6 godina. Najmlađa pacijentica dijagnosticirana je u dobi od 34, a najstarija u dobi od 88 godina (slika 2.). Velik broj radova dokazuje da se rizik obolijevanja povećava sa životnom dobi, tako da se 2/3 oboljelih otkriju u postmenopauzi i 1/3 premenopauzalno (5). U istraživanju provedenom u Sjedinjenim Američkim Državama dokazano je da je 75-80 % žena s dijagnozom raka endometrija bilo u postmenopauzi, a prosječna dob u vrijeme dijagnoze bila je 60 godina (80). U već prethodno spomenutoj studiji provedenoj u Rumunjskoj najviše pacijentica oboljelih od raka endometrija nalazilo se u dobnoj skupini od 60 do 64 godine (75). Saeai i suradnici retrospektivno su analizirali pacijentice oboljele od raka endometrija na Tajlandu u razdoblju od 2012. do 2016. godine. Vršak incidencije uočen je u dobnoj skupini od 55 do 64 godine (81). U istraživanju provedenom u Turskoj od 2009. do 2013. godine, Gultekin i suradnici detektirali su najveći broj novooboljelih u dobnoj skupini od 50 do 59 godina (82). Studija provedena u Tunisu na uzorku od 218 pacijentica oboljelih od raka endometrija bilježi 20,6 % pacijentica dijagnosticiranih premenopauzalno. Ostale pacijentice dijagnosticirane su u postmenopauzi, a prosječna dob u trenutku dijagnosticiranja iznosi 60 godina (83). Navedene studije ukazuju na činjenicu da je dobna skupina od 50 do 65 godina veoma rizična za obolijevanje od raka endometrija. Varijacije u vrijednostima prosječne dobi i dobnih skupina u trenutku dijagnosticiranja raka endometrija odraz su različitih podjela dobnih skupina u svakom istraživanju, ali i utjecaja etioloških čimbenika koji prevladavaju u geografskim područjima ispitivanih populacija. Etiološki čimbenici koje povezujemo s većim rizikom obolijevanja od raka endometrija, među kojima su pretilost, šećerna bolest, hipertenzija, rana menarha i izloženost tamoksifenu, vrlo vjerojatno su različito zastupljeni među uspoređenim skupinama pacijentica.

Prema rezultatima dobivenim u ovom istraživanju najviše pacijentica oboljelo je od endometrioidnog karcinoma, ukupno 251 (75,8 %) pacijentica. Od mucinoznog karcinoma oboljelo je 5 (1,5 %), od seroznog karcinoma 27 (8,2 %), od klarocelularnog karcinoma 4 (1,2 %), od pločastog karcinoma 0 (0 %), od miješanog karcinoma 21 (6,3 %), a od nediferenciranog karcinoma 4 (1,2 %) pacijentice. Od karcinosarkoma oboljelo je 12 (3,6 %), od adenosarkoma 5 (1,5 %), od nediferenciranog endometrijskog sarkoma 2 (0,6 %) i od endometrijskog stromalnog sarkoma 0 (0 %) pacijentica (tablica 9.). U studiji koju je proveo Roett utvrđeno je da se karcinom endometrija pojavljuje u više od 95 % slučajeva svih tumora maternice (3). Endometrioidni karcinom je najčešći epitelni tumor maternice (4). U već spomenutoj studiji provedenoj u Tunisu na uzorku od 218 pacijentica, u 62,8 % slučajeva dijagnosticiran je endometrioidni karcinom (83). U istraživanju provedenom u Turskoj

najzastupljeniji epitelni tumor bio je endometrioidni karcinom (67,2 %), pa iza njega serozni karcinom (2 %), skvamozni karcinom (1,9 %), miješani karcinom (1,86 %), mucinozni karcinom (1,6 %), klarocelularni karcinom (1,5 %) i ostali (15 %) (82). Prema rezultatima studije provedene u Japanu najzastupljeniji histološki tip je endometrioidni karcinom (82-85 %), a slijedi ga serozni karcinom (4-6 %). Uočen je blagi pad incidencije endometrioidnog i blagi porast incidencije seroznog karcinoma u razdoblju od 2005. do 2014. godine ($p < 0,001$) (76). Denschlag i suradnici nakon studije provedene u Njemačkoj, u koju su bile uključene pacijentice oboljele od raka endometrija, uočili su najveću pojavnost endometrioidnog karcinoma (75-80 %) (84). Rezultati naše studije poklapaju se s rezultatima ostalih studija diljem svijeta.

Prema rezultatima ovog istraživanja u 65 (19,6 %) pacijentica oboljelih od raka endometrija utvrđena je prisutnost šećerne bolesti (tablica 14.). U studiji koja je koristila podatke iz 146 različitih država uočen je porast broja oboljelih od šećerne bolesti među sveukupnom populacijom, kako među muškarcima tako i među ženama. Za žene 1980. godine prevalencija je iznosila 5 %, a do 2014. godine narasla je do 7,9 %, dok je za muškarce u istom razdoblju s 4,3 % narasla do 9 % (85). Prema podacima Eurostata broj stanovnika Republike Hrvatske 2017. godine iznosio je 4 154 000. Kad se usporedi s rezultatima broja oboljelih od šećerne bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, koji u 2017. godini registrira 304 408 oboljelih, dobije se prevalencija od 7,3 % (86). U studiji koju su proveli Raffone i suradnici na uzorku od 1376 žena oboljelih od raka endometrija, uočeno je kako je 221 (16,06 %) pacijentica istodobno bolovala od šećerne bolesti (87). Istraživanje provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama na 15 912 žena oboljelih od raka endometrija, pronalazi 2943 (18,5 %) žene istodobno oboljele od šećerne bolesti (88). Nakon usporedbe rezultata ovih različitih studija vidljivo je kako žene oboljele od raka endometrija češće imaju šećernu bolest u usporedbi sa ženama koje nisu oboljele od raka endometrija. Šećerna bolest i rak endometrija dijele zajedničke rizične čimbenike i povezani su sa starenjem. Kako se globalni trend starenja populacija nastavlja, žene žive dulje iza menopauze i raste vjerojatnost obolijevanja i od jedne i od druge bolesti. Šećerna bolest je rizični čimbenik za rak endometrija, ali i za rak gušterače, debelog crijeva, jednjaka, jetre, urinarnog sustava i dojke. Neke studije su dokazale da su visoke serumske koncentracije glukoze povezane s većim mortalitetom kod ljudi oboljelih od raka, u usporedbi s ljudima oboljelima od raka koji ne boluju od šećerne bolesti. Za hiperinzulinemiju, hiperglikemiju i upalu pretpostavlja se da promoviraju karcinogenezu, malignu proliferaciju i metastaziranje preko IGF-1 (88).

Prema rezultatima ove studije u 172 (52 %) pacijentice utvrđena je prisutnost hipertenzije (tablica 15). U istraživanju koje su proveli Lobo i suradnici 2008. godine u Brazilu, na uzorku od 132 112 žena starijih od 25 godina, utvrđena je prevalencija arterijske hipertenzije od 24,1 % (89). Studija koju je proveo Oparil na uzorku od 98 705 žena u dobnoj skupini od 50 do 79 godina pokazuje da je ukupno 38 % ispitanica oboljelo od arterijske hipertenzije. Prevalencija je očekivano visoka i direktno povezana s dobi ispitanica (90). Erceg i suradnici analiziraju uzorak od 9070 ispitanika starijih od 18 godina i zaključuju da je 43 % žena iz promatrane skupine oboljelo od arterijske hipertenzije (91). Studija provedena u Rusiji na 951 ispitanici u dobnoj skupini od 25 do 64 godine dobiva slične rezultate kao i studija provedena u Hrvatskoj, prevalencija iznosi 43,7 % (92). U istraživanju provedenom u Poljskoj na uzorku od 292 žene oboljele od raka endometrija, dijagnosticirana je arterijska hipertenzija kod 114 pacijentica (39 %) (93). Sanz-Chavez i suradnici analiziraju povijesti bolesti 274 pacijentice oboljele od raka endometrija i zaključuju da su 122 (44,5 %) pacijentice istodobno oboljele od arterijske hipertenzije (94). U nekoliko studija hipertenzija je bila okarakterizirana kao rizični čimbenik za rak endometrija, ali rezultati nisu bili dosljedni. Napravljen je sustavni pregled i metaanaliza studija kako bi se razjasnila povezanost između hipertenzije i raka endometrija. Rezultati potvrđuju da je hipertenzija snažan rizični čimbenik za rak endometrija s povišenjem relativnog rizika od 61 %, ali ova metaanaliza ima limitacije. Hipertenzija je snažno povezana s načinom života, BMI (engl. Body Mass Index), fizičkom aktivnošću i šećernom bolesti i nije bilo moguće potpuno isključiti mogućnost da ovi navedeni faktori imaju utjecaja na dobivene rezultate. Utvrđena je slabija povezanost između hipertenzije i raka endometrija, ali i dalje statistički značajna, nakon što su iz analize isključene pacijentice koje su imale druge rizične faktore za rak endometrija. Analiza pacijentica po BMI kategorijama nije bila izvediva jer originalne studije nisu imale takve podjele (95). U studiji provedenoj u Švedskoj rezultati govore u prilog tome da je hipertenzija rizični čimbenik za rak endometrija samo kod pretilih žena ($BMI \geq 28$) (96). S obzirom na dobivene rezultate vidljivo je da pacijentice oboljele od arterijske hipertenzije imaju povećan rizik obolijevanja od raka endometrija, ali potrebne su dodatne studije kako bi se utvrdila točna povezanost između promatranih parametara (95).

U istraživanju provedenom na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u 195 (58,9 %) pacijentica oboljelih od raka endometrija utvrđena je prisutnost metroragije (tablica 16.). U studiji koju su proveli Buchanan i suradnici 90 % pacijentica oboljelih od raka endometrija prezentiralo se abnormalnim vaginalnim krvarenjem (97). Colombo i suradnici također uočavaju da se više od 90 % pacijentica oboljelih od raka endometrija prezentira abnormalnim vaginalnim krvarenjem (98). Mnoga druga istraživanja dobivaju veoma slične rezultate. Zbog pojave ovako očitog simptoma većina pacijentica dijagnosticira se u ranijim stadijima bolesti. Svako abnormalno vaginalno krvarenje treba dalje istražiti. Pri svakom postmenopauzalnom krvarenju sumnjamo na rak endometrija, dok se ne dokaže suprotno (14).

U liječenju raka endometrija sve češće se koristi minimalno invazivna kirurgija. U prilog tome govore i rezultati naše studije. Od 2014. godine kada je napravljeno 5 laparoskopskih operacija, došlo je do povećanja 2018. godine kada je napravljena 21 laparoskopska operacija raka endometrija. Bregar i suradnici proveli su istraživanje na uzorku od 20 346 pacijentica oboljelih od raka endometrija. Ukupno 61,9 % pacijentica bilo je podvrgnuto minimalno invazivnoj kirurgiji, s tim da je 2010. godine na takav način bilo liječeno 53,4 % pacijentica, a 2012. godine 69,7 % pacijentica. Pacijentice podvrgnute minimalno invazivnoj kirurgiji imale su slično trogodišnje preživljenje kao i pacijentice podvrgnute laparotomiji (99). U studiji koju su proveli Fader i suradnici zapaženo je povećanje broja laparoskopskih operacija od 2006. godine pa nadalje. Žene oboljele od raka endometrija podvrgnute minimalno invazivnoj kirurgiji značajno su kraće boravile u bolnici i imale su manje postoperativnih komplikacija od žena koje su podvrgnute laparotomiji. Preživljenje je bilo slično u obje skupine (100). Galaal i suradnici proveli su uočili su povećanje broja laparoskopskih operacija zadnjih 15 godina. U svom istraživanju zaključili su da pacijentice podvrgnute laparoskopiji tijekom operacije imaju manji gubitak krvi i kraće borave u bolnici, ali preživljenje je jednako kao u pacijentica podvrgnutih laparotomiji (101). U mnogim studijama uočene su prednosti i nedostaci laparoskopskog pristupa u usporedbi s laparotomijskim pristupom. Kao glavne prednosti navedeni su kraći boravak u bolnici i rjeđe postoperativne komplikacije, a glavni nedostaci su duže trajanje same operacije i veći broj intraoperativnih komplikacija. I u ovoj studiji preživljenje je bilo podjednako u obje skupine (102).

Provedena studija ispitala je preživljenje pacijentica oboljelih od karcinoma endometrija ovisno o FIGO stadiju bolesti. Analizirano je 269 žena oboljelih od karcinoma endometrija. Sveukupno 5-godišnje preživljenje iznosi 93,7 %. Medijan preživljenja za karcinome endometrija iznosi 56,32 mjeseca ($SD \pm 0,847$). Od 209 pacijentica s FIGO I stadijem preživjele su 203 (97,1 %), što čini najveći udio u ukupnom broju preživjelih pacijentica. Od 25 pacijentica s FIGO II stadijem preživjele su 23 (92 %), a od 25 pacijentica s FIGO III stadijem preživjelo je njih 19 (76 %). Od 10 pacijentica s FIGO IV stadijem bolesti preživjelo je njih 7 (70 %) (tablica 19., slika 4.). U studiji provedenoj 2001. godine u Australiji analizirano je 5-godišnje preživljenje pacijentica oboljelih od karcinoma endometrija. Za FIGO I stadij preživljenje iznosi 80 %, za FIGO II 60 %, za FIGO III 30 % i za FIGO IV 5 % (103). Buchanan i suradnici 2009. godine također su analizirali 5-godišnje preživljenje pacijentica oboljelih od karcinoma endometrija. Za FIGO I stadij preživljenje iznosi 89,1 %, za FIGO II 78,75 %, za FIGO III 57,8 % i za FIGO IV 22,8 % (97). U istraživanju provedenom u Sjedinjenim Američkim Državama 2016. godine među pacijenticama oboljelim od karcinoma endometrija 5-godišnje preživljenje za FIGO I stadij iznosi 84 %, za FIGO II 74 %, za FIGO III 49,5 % i za FIGO IV 21,5 % (14). Mnogobrojne studije utvrdile su da prognoza oboljelih pacijentica ovisi o FIGO stadiju i time je dokazano da je FIGO stadij važan prognostički čimbenik za karcinome endometrija.

6. ZAKLJUČCI

1. Uočeno je blago povećanje incidencije raka endometrija u promatranom razdoblju.
2. Najviše pacijentica nalazi se u dobnoj skupini od 60 do 69 godina.
3. Prosječna dob u trenutku dijagnosticiranja raka endometrija iznosi 64,6 godina.
4. Najučestaliji patohistološki tip je endometrioidni karcinom (75,8 %).
5. Limfokapilarna invazija (63,7 %) uglavnom nije bila prisutna.
6. Većina pacijentica dijagnosticirana je u FIGO I stadiju bolesti (71,6 %).
7. Najveći broj tumora bio je gradusa 1 (60,7 %).
8. U 65 (19,6 %) pacijentica oboljelih od raka endometrija utvrđena je prisutnost šećerne bolesti.
9. Od hipertenzije su oboljele 172 (52 %) pacijentice.
10. Većina pacijentica, njih 195 (58,9 %), imalo je metroragiju kao simptom.
11. Dva poroda imalo je 106 pacijentica (32 %).
12. Najčešće korištena dijagnostička metoda bila je frakcionirana kiretaža (73,4 %).
13. Češće je korišten laparotomijski (82,8 %) od laparoskopskog pristupa.
14. U liječenju se sve češće koristi minimalno invazivna kirurgija.
15. Medijan preživljenja za karcinome endometrija iznosi 56,32 mjeseci ($SD \pm 0,847$).
16. Analizom preživljenja po Kaplan- Meieru utvrđena je statistički značajna razlika u duljini preživljenja ispitanica oboljelih od karcinoma endometrija u odnosu na FIGO stadij ($p < 0,01$).
17. Analizom preživljenja po Kaplan-Meieru utvrđena je statistički značajna razlika u duljini preživljenja ispitanica s obzirom na prisutnost limfokapilarne invazije ($p < 0,01$).
18. Analizom preživljenja po Kaplan-Meieru utvrđena je statistički značajna razlika u duljini preživljenja ispitanica s obzirom na gradus tumora ($p < 0,01$).
19. Analizom preživljenja po Kaplan-Meieru nije utvrđena statistički značajna razlika u duljini preživljenja ispitanica s obzirom na zahvaćenost limfnih čvorova ($p = 0,062$).

7. LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2016., Bilten 41, Zagreb, 2019.
2. Lee S-W, Lee TS, Hong DG, No JH, Park DC, Bae JM i sur. Practice guidelines for management of uterine corpus cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(1).
3. Roett MA. Genital Cancers in Women: Uterine Cancer. *FP Essent.* 2015;438:11–7.
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277–300.
5. Šimunić V i sur. *Ginekologija.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 451.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013., Bilten 38, Zagreb, 2015.
7. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2018;143(2):51–8.
8. Sharma DN, Rath GK, Kumar S, Kumar L, Bhatla N, Gandhi AK i sur. Clinical outcome of patients with uterine sarcomas. *J Cancer Res Ther.* 2011;7:270-4.
9. UpToDate [Internet]. Memarzadeh S, Mundt AJ, Berek JS. Uterine sarcoma: Classification, clinical manifestations and diagnosis., Wolters Kluwer Health 2013. [obnovljeno 1. svibnja 2019; citirano 1. lipnja 2019.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/uterine-sarcoma-classificationclinical-manifestations-and-diagnosis>.
10. Šimunić V i sur. *Ginekologija.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 8.
11. Busch EL, Crous-Bou M, Prescott J, Chen MM, Downing MJ, Rosner BA i sur. Endometrial cancer risk factors, hormone receptors, and mortality prediction. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2017;26(5):727–35.
12. Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;943:296–315.
13. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2002;11(12):1531–43.
14. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician.* 2016;93(6):468–74.

15. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* 2009;16(1):14–22.
16. Taylor N, Mutch DG. Gynecologic manifestations of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. From inherited to sporadic disease. *Oncol Williston Park N.* 2006;20(1):85–94.
17. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2014;24(3):384–93.
18. Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska Gynekol.* 2013;78(5):448–59.
19. Felix AS, Cook LS, Gaudet MM, Rohan TE, Schouten LJ, Setiawan VW i sur. The etiology of uterine sarcomas: a pooled analysis of the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Br J Cancer.* 2013;108(3):727–34.
20. Singh R. Review literature on uterine carcinosarcoma. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(3):461–8.
21. Chiang S, Oliva E. Cytogenetic and molecular aberrations in endometrial stromal tumors. *Hum Pathol.* 2011;42(5):609–17.
22. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer “types” in the 21st century. *Gynecol Oncol.* 2017;144(2):243–9.
23. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki-67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory, and ciliated cell differentiation. *Hum Pathol.* 1998;29(9):924–31.
24. Mang C, Birkenmaier A, Cathomas G, Humburg J. Endometrioid endometrial adenocarcinoma: an increase of G3 cancers? *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(6):1435–40.
25. Šimunić V i sur. *Ginekologija.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 452.
26. Ilić-Forko J, Babić D. Korpus uterusa (tijelo maternice). U: Jukić S i sur. *Patologija ženskog spolnog sustava.* 3. izd. Zagreb: AGM, 1999. str. 107-30.
27. Goebel EA, Vidal A, Matias-Guiu X, Blake Gilks C. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2018;472(6):885–96.
28. Tavassoli F.A., Devilee P. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* IARC Press: Lyon 2003.

29. Chinen K, Kamiyama K, Kinjo T, Arasaki A, Ihama Y, Hamada T i sur. Morules in endometrial carcinoma and benign endometrial lesions differ from squamous differentiation tissue and are not infected with human papillomavirus. *J Clin Pathol.* 2004;57(9):918–26.
30. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(6):797–806.
31. Jordan LB, Abdul-Kader M, Al-Nafussi A. Uterine serous papillary carcinoma: Histopathologic changes within the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11(4):283–9.
32. Baergen RN, Warren CD, Isacson C, Ellenson LH. Early uterine serous carcinoma: clonal origin of extrauterine disease. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 2001;20(3):214–9.
33. Abeler VM, Vergote IB, Kjørstad KE, Tropé CG. Clear cell carcinoma of the endometrium. Prognosis and metastatic pattern. *Cancer.* 1996;78(8):1740–7.
34. Carcangiu ML, Chambers JT. Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: comparison of clinicopathologic features and survival. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 1995;14(1):30–8.
35. Melhem MF, Tobon H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinico-pathological review of 18 cases. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 1987;6(4):347–55.
36. Yaziji H, Gown AM. Immunohistochemical analysis of gynecologic tumors. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 2001;20(1):64–78.
37. Rodolakis A, Papaspyrou I, Sotiropoulou M, Markaki S, Michalas S. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium. A report of 3 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001;22(2):143–6.
38. Illanes D, Broman J, Meyer B, Kredentser D, McElrath T, Timmins P. Verrucous carcinoma of the endometrium: case history, pathologic findings, brief review of literature and discussion. *Gynecol Oncol.* 2006;102(2):375–7.
39. Abeler VM, Kjørstad KE, Nesland JM. Undifferentiated carcinoma of the endometrium: a histopathologic and clinical study of 31 cases. *Cancer.* 1991; 68(1):98–105.
40. Šimunić V i sur. *Ginekologija.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. str. 453.
41. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst.* 1986;76(3):399–402.

42. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4783-91.
43. UpToDate [Internet]. Uterine sarcoma: Classification, clinical manifestations, and diagnosis [obnovljeno 20. svibnja 2019; citirano 1. lipnja 2019.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/uterine-sarcoma-classification-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=uterine-sarcoma-classification-clinical-manifestations-and-diagnosi&source=search_result&selectedTitle=1~52&usage_type=default&display_rank=1
44. Tavassoli FA, Norris HJ. Mesenchymal tumours of the uterus. VII. A clinicopathological study of 60 endometrial stromal nodules. *Histopathology*. 1981;5(1):1-10.
45. Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer*. 1966;19(6):755-66.
46. Dionigi A, Oliva E, Clement PB, Young RH. Endometrial stromal nodules and endometrial stromal tumors with limited infiltration: a clinicopathologic study of 50 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(5):567-81.
47. Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol*. 1990;14(5):415-38.
48. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young, RH. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4. izd. Lyon: IARC Press; 2014.
49. Hoang L, Chiang S, Lee CH. Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. *Pathology*. 2018;50(2):162-77.
50. Riopel J, Plante M, Renaud MC, Roy M, Têtu B. Lymph node metastases in lowgrade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2005;96(2):402-6.
51. Lee CH, Nucci MR. Endometrial stromal sarcoma - the new genetic paradigm. *Histopathology*. 2015;67(1):1-19
52. Evans HL. Endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma. *Cancer*. 1982;50(10):2170-82.
53. Oliva E, Carcangiu ML, Carineli SG. Tumours of the uterine corpus - mesenchymal tumours. U: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, urednici. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4. izd. Lyon: IARC Press; 2014. str. 141-5.

54. Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol.* 1990;21(4):363-81.
55. Verschraegen CF, Vasuratna A, Edwards C, Freedman R, Kudelka AP, Tornos C i sur. Clinicopathologic analysis of Mullerian adenosarcoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Oncol Rep.* 1998;5(4):939-44.
56. Artioli G, Wabersich J, Ludwig K, Gardiman MP, Borgato L, Garbin F. Rare uterine cancer: carcinosarcomas. Review from histology to treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;94(1):98-104.
57. Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(6):666-74.
58. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105(2):103-4.
59. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(3):177- 8.
60. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. *Klinička onkologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 181.
61. Donovan KA, Boyington AR, Judson PL, Wyman JF. Bladder and bowel symptoms in cervical and endometrial cancer survivors. *Psychooncology.* 2014;23(6):672-8.
62. Santos P, Cunha TM. Uterine sarcomas: clinical presentation and MRI features. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* 2015;21(1):4–9.
63. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. *Klinička onkologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str.182.
64. Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1):5–11.
65. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. *Klinička onkologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str.183-184.
66. Šimunić V i sur. *Ginekologija.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2001., str. 455-457.
67. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2798-803.
68. Grigsby PW, Kuske RR, Perez CA, Walz BJ, Camel MH, Kao MS i sur. Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13(4):483-8.

69. Vorgias G, Fotiou S. The role of lymphadenectomy in uterine carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumours): a critical literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282(6):659-64.
70. Gadducci A. Prognostic factors in uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(6):783-95.
71. Oláh KS, Dunn JA, Gee H. Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: the result of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(7):590-4.
72. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014., Bilten 39, Zagreb, 2016.
73. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.
74. Berstein LM, Berlev IV, Baltrukova AN. Endometrial cancer evolution: new molecular-biologic types and hormonal-metabolic shifts. *Future Oncol Lond Engl*. 2017;13(28):2593–605.
75. Bohîlţea R, Furtunescu F, Dosius M, Cîrstoiu M, Radoi V, Baroş A i sur. Evaluation of endometrial cancer epidemiology in Romania. *J Med Life*. 2015;8(2):218–25.
76. Yamagami W, Nagase S, Takahashi F, Ino K, Hachisuga T, Aoki D i sur. Clinical statistics of gynecologic cancers in Japan. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(2):32.
77. Cote ML, Ruterbusch JJ, Olson SH, Lu K, Ali-Fehmi R. The Growing Burden of Endometrial Cancer: A Major Racial Disparity Affecting Black Women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2015;24(9):1407–15.
78. Moore K, Brewer MA. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2017;37:435–42.
79. Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Bray F, Jemal A. International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978-2013. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(4):354–61.
80. Cavanagh D, Marsden DE, Ruffolo EH. Carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol Annu*. 1984;13:211–60.
81. Saeai N, Sriplung H, Pichatechaiyoot A, Bilheem S. Trends in incidence of uterine cancer in Songkhla, Southern Thailand. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(2):22.

82. Gultekin M, Kucukyildiz I, Karaca MZ, Dunder S, Boztas G, Turan SH i sur. Trends of Gynecological Cancers in Turkey: Toward Europe or Asia? *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2017;27(7):1525–33.
83. Missaoui N, Jaidene L, Abdelkader AB, Abdelkrim SB, Beizig N, Yaacoub LB i sur. Cancer of corpus uteri in Tunisia: epidemiological and clinicopathological features. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12:461–4.
84. Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2010;108(34–35):571–7.
85. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10027):1513–30.
86. Dijabetes [Internet] [obnovljeno 10. svibnja; citirano 6. lipnja 2019]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
87. Raffone A, Travaglini A, Saccone G, D'Alessandro P, Arduino B, Mascolo M i sur. Diabetes Mellitus Is Associated with Occult Cancer in Endometrial Hyperplasia. *Pathol Oncol Res POR.* 2019.
88. Liao C, Zhang D, Mungo C, Tompkins DA, Zeidan AM. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol.* 2014;135(1):163–71.
89. Lobo LAC, Canuto R, Dias-da-Costa JS, Pattussi MP. Time trend in the prevalence of systemic arterial hypertension in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2017;33(6):e00035316.
90. Oparil S. Women and hypertension: what did we learn from the Women's Health Initiative? *Cardiol Rev.* 2006;14(6):267–75.
91. Erceg M, Hrabak-Zerjavić V, Ivčević Uhernik A. Regional characteristics of arterial hypertension in adult population of Croatia. *Acta Medica Croat Cas Hrvatske Akad Med Znan.* 2007;61(3):293–8.
92. Artyukhov IP, Grinshtein YI, Petrova MM, Shabalin VV, Ruf RR. Prevalence of arterial hypertension in the Krasnoyarsk Krai (Siberia, Russia). *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):138.
93. Łapińska-Szumczyk S, Emerich J. Obesity, hypertension and diabetes mellitus in patients with endometrial cancer. *Ginekolog Pol.* 2003;74(4):274–81.

94. Sanz-Chávez TLN, Vilar-Compte D, de Nicola-Delfin L, Meneses-García A. Overweight, obesity, diabetes, and hypertension in endometrial cancer. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(3):326–9.
95. Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep.* 2017;7:44808.
96. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control CCC.* 2000;11(2):185–92.
97. Buchanan EM, Weinstein LC, Hillson C. Endometrial cancer. *Am Fam Physician.* 2009;80(10):1075–80.
98. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C i sur. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24(6):33-38.
99. Bregar AJ, Melamed A, Diver E, Clemmer JT, Uppal S, Schorge JO i sur. Minimally Invasive Staging Surgery in Women with Early-Stage Endometrial Cancer: Analysis of the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(6):1677–87.
100. Fader AN, Seamon LG, Escobar PF, Frasure HE, Havrilesky LA, Zanotti KM i sur. Minimally invasive surgery versus laparotomy in women with high grade endometrial cancer: a multi-site study performed at high volume cancer centers. *Gynecol Oncol.* 2012;126(2):180–5.
101. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD006655.
102. He H, Zeng D, Ou H, Tang Y, Li J, Zhong H. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(4):413–23.
103. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001;15(3):341–54.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je bio retrospektivno analizirati pojavnost, dob, patohistološku dijagnozu, FIGO stadij, rizične čimbenike, dijagnostiku, liječenje i preživljenje kod oboljelih od raka endometrija u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u razdoblju od 1.1.2014. do 31.12.2018. godine.

Materijali i metode: Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija povijesti bolesti iz Klinike za ženske bolesti i porode i Klinike za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split. Analizirani su sljedeći parametri: godina dijagnosticiranja, dob pacijentice u trenutku postavljanja dijagnoze, patohistološka dijagnoza, zahvaćenost limfnih čvorova, limfokapilarna invazija, FIGO stadij, gradus, komorbiditeti (šećerna bolest, hipertenzija), paritet, metroragija, dijagnostika, liječenje i preživljenje (mjeseci).

Rezultati: Uočeno je blago povećanje incidencije raka endometrija u razdoblju od 2016.-2018. godine. Najviše pacijentica nalazi se u dobnoj skupini od 60 do 69 godina. Prosječna dob u trenutku dijagnosticiranja raka endometrija iznosi 64,6 godina. Najučestaliji patohistološki tip je endometrioidni karcinom (75,8 %). Limfokapilarna invazija (63,7 %) uglavnom nije bila prisutna. Većina pacijentica dijagnosticirana je u FIGO I stadiju bolesti (71,6 %). Najveći broj tumora bio je gradusa 1 (60,7 %). Kod 65 (19,6 %) pacijentica oboljelih od raka endometrija utvrđena je prisutnost šećerne bolesti. Od hipertenzije su oboljele 172 (52 %) pacijentice. Većina pacijentica, njih 195 (58,9 %), imalo je metroragiju kao simptom. 106 pacijentica (32 %) imalo je 2 poroda. Najčešće korištena dijagnostička metoda bila je frakcionirana kiretaža (73,4 %). Češće je korišten laparotomijski (82,8 %) od laparoskopskog pristupa. U liječenju se sve češće koristi minimalno invazivna kirurgija. Medijan preživljenja za karcinome endometrija iznosi 56,32 mjeseci ($SD \pm 0,847$). Analizom preživljenja po Kaplan-Meieru utvrđena je statistički značajna razlika u duljini preživljenja ispitanica oboljelih od karcinoma endometrija u odnosu na FIGO stadij ($p < 0,01$), s obzirom na prisutnost limfokapilarne invazije ($p < 0,01$) i s obzirom na gradus tumora ($p < 0,01$). Analizom preživljenja po Kaplan-Meieru nije utvrđena statistički značajna razlika u duljini preživljenja ispitanica s obzirom na zahvaćenost limfnih čvorova ($p = 0,062$).

Zaključci: Žene sve češće obolijevaju od raka endometrija. Rak endometrija je češći u postmenopauzalnih žena. Endometrioidni karcinom je najčešći tumor tijela maternice. Žene oboljele od raka endometrija češće imaju šećernu bolest i hipertenziju. Najčešći simptom raka endometrija je metroragija. U liječenju se sve češće koristi minimalno invazivna kirurgija kao metoda izbora. Prognoza za karcinome endometrija bolja je u ranijim FIGO stadijima bolesti.

9. SUMMARY

Aims and Objectives: Our goal was to retrospectively analyze the occurrence, age, pathohistological diagnosis, FIGO stage, risk factors, diagnosis, treatment and survival of endometrial cancer at the Department of Gynecology and Obstetrics of University Hospital Split in the 2014.-2018. period.

Materials and Methods: The medical records from Department of Gynecology and Obstetrics of University Hospital Split were analyzed retrospectively in a 5 years period (2014.-2018.). The following parametres had been analysed: patients' age at time of diagnosis, pathohistological diagnosis, lymph node involvement, lymphocapillar invasion, FIGO stage, gradus, comorbidity (diabetes, hypertension), parity, presence of metrorrhagia, pretreatment diagnostic evaluation, treatment and overall survival (months).

Results: Our study showed a significant increase in incidence of endometrial cancer for the 2016.-2018. period. In our study, most of the patients were aged between 60 and 69 years. The median age at the time of diagnosis was 64,6. The most common pathohistological type of endometrial cancer was endometrioid adenocarcinoma (75.8 %). In most of the cases (63.7 %), lymphocapillar invasion was not present. The highest number of patients had FIGO stage I disease (71.6 %) and gradus I histological type of tumor (60.7 %). In 65 (19.6 %) of patients with endometrial cancer, the presence of diabetes was confirmed and 172 (52 %) of the patients were suffering from hypertension. The largest number of patients, 195 (58.9 %), had metrorrhagia as a symptom. Most patients in our research had 2 births (32 %). The most frequently used diagnostic method was the fractionated curettage (73.4 %). Although, laparotomy (82.8 %) was used more frequently than laparoscopic approach, our study showed that minimal invasive surgery has been increasingly used in treatment of endometrial cancer in 2014.-2018. period. Median overall survival for endometrial cancer is 56.32 months (SD \pm 0.847). Survival analysis by Kaplan-Meier showed statistically significant difference in the overall survival length of subjects with endometrial cancer compared to FIGO stage ($p < 0.01$), considering lymphocapillar invasion ($p < 0.01$) and gradus ($p < 0.01$). Survival analysis by Kaplan-Meier didn't show statistically significant difference in the overall survival length of subjects with endometrial cancer compared to lymph node involvement ($p = 0,062$).

Conclusions: Women are more and more affected by endometrial cancer. Endometrial cancer is more common in postmenopausal women. The most frequent type of endometrial cancer is endometrioid adenocarcinoma. Women with endometrial cancer are more likely to have diabetes and hypertension. The most common symptom of endometrial cancer is metrorrhagia. Treatment is increasingly used by minimally invasive surgery as a method of choice. The prognosis for endometrial cancer is better in earlier FIGO stages of the disease.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime: Ana Maria Štrbić

Mjesto i datum rođenja: 27. listopada 1994., Makarska, Republika Hrvatska

Adresa: Vladimir Nazor 43, 20340 Ploče, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Telefon: 091 9588055

E-mail: anamariastrbic@hotmail.com

ŠKOLOVANJE

- 2001.-2009. Osnovna škola Vladimir Nazor, Ploče, Republika Hrvatska
- 2009.-2013. Srednja škola fra Andrije Kačića Miošića, Ploče, Republika Hrvatska
- 2013.-2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer: doktor medicine, Republika Hrvatska
- Demonstrator na katedri kliničkih vještina
- Aktivni član udruge CroMSIC
- Voditeljica ženske rukometne sekcije

STRANI JEZICI

- Engleski jezik
- Njemački jezik